Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Radioimmunologische Bestimmung von Dehydroepiandrosteron und Androstendion der Frau mit Hirsutismus

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Ulrich Bieser
aus Bartholomä

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0012

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Radioimmunologische Bestimmung von Dehydroepiandrosteron und Androstendion der Frau mit Hirsutismus

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ludwig Ulrich Bieser
aus Bartholomä

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

Gedruckt bei Fa. H.–J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I.	1. Einleitung und Fragestellung	Seite 1
	2. Stoffwechsel der Androgene	4
II.	Eigene Untersuchungen	
	1. Materialien	9
	a) Proben	9
	b) Lösungsmittel und Chemikalien	9
	c) Kristalline Steroide	10
	d) Radioaktive Steroide	10
	e) Geräte und Hilfsmittel	10
	2. Methoden	11
	a) Vorbereitung der Versuche	11
	b) Säulenchromatographie	13
	c) Radioimmunoassay	14
	d) Auswertung der Rohdaten	17
	e) Qualitätskontrolle	20
	f) Auswertung durch EDV	21
III.	Ergebnisse	
	a) Ergebnisse der Einzelbestimmungen	29
	b) Statistik der Einzelbestimmungen	42
	c) Gekreuzte Häufigkeiten	43
IV.	Diskussion	
	a) Methode	67
	b) Literaturvergleich der Ergebnisse	68
V.	Therapie mit Cyproteronacetat	75
	a) Ergebnisse der Einzelbestimmungen	81
	b) Statistik der Einzelbestimmungen	81
	c) Gekreuzte Häufigkeiten	82
VI.	Diskussion	98
VII.	Zusammenfassung	100
VIII.	Literaturverzeichnis	101
	Dank	
	Lebenslauf	

I.1. Einleitung und Fragestellung

Der Hirsutismus, dessen Häufigkeit in der weiblichen Gesamtpopulation etwa 3 % ausmacht (14), stellt nicht nur ein psychisches Problem für die betroffenen Frauen dar, sondern kann Ausdruck einer ernstzunehmenden endokrinen Erkrankung sein. Im Gegensatz dazu steht die Tatsache, daß nur in einem geringen Teil der Fälle geklärt wird, welche Art der Dysfunktion im Rahmen der endokrinen Regelkreise vorliegt. Zwar können typische Zustände, wie der seltene Nebennierentumor, das ausgeprägte postpuberale Adrenogenitale Syndrom oder das komplette Stein-Leventhal-Syndrom einwandfrei diagnostiziert werden, schwierig wird die Entscheidung bei den Übergangsformen oder bei der Differenzierung jener uneinheitlichen Gruppe, die wir heute noch mit idiopathischem oder konstitutionellem Hirsutismus überschreiben.
Der Hirsutismus (lat. hirsutus-stachelig,rauh), d.h. die dem männlichen Behaarungstyp nahekommende verstärkte Gesichts-, Körper- und Sexualbehaarung der Frau, kann für sich allein vorkommen oder auch nur Symptom einer Virilisierung sein. Von letzterer spricht man, wenn bei Mädchen oder Frauen die sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen oder Rückbildung erkennen lassen. Weiters wenn ein männlicher Körperbau, tiefe Stimme oder andere maskuline Merkmale vorhanden sind (18). Daraus folgt, daß eine begrifflich klare Trennung zwar angestrebt wird, die Überschneidung der Symptome aber eine getrennte Behandlung weder möglich noch wünschenswert erscheinen läßt, denn zwischen Hirsutismus und Virilisierung bestehen nur graduelle Unterschiede (19).

Die Diskussion um hormonale Wirkungsmechanismen in der Pathogenese der Virilisierung hat bereits in der Vergangenheit in zahlreichen Veröffentlichungen ihren Ausdruck gefunden und wurde durch Publikationen vor allem im Zusammenhang mit neueren therapeutischen Möglichkeiten belebt.

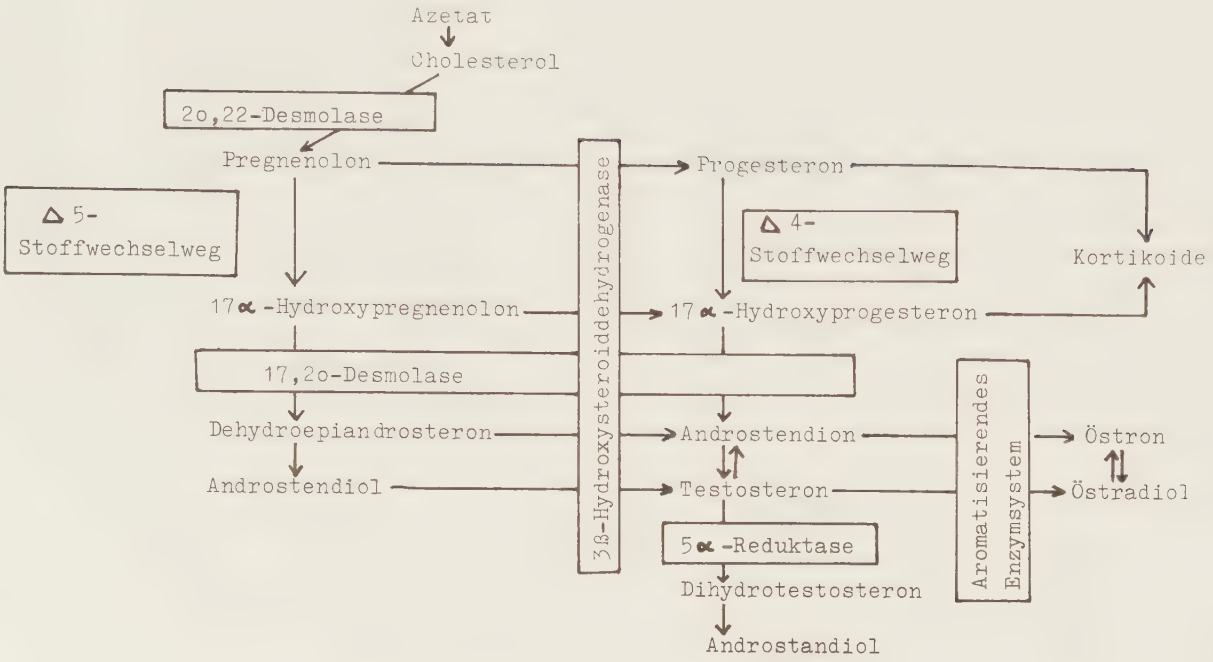
Während die wichtige Funktion der Androgene bei der Entstehung des Hirsutismus als gesichert gilt, ist das Verständnis über Ort und Art der hormonalen Dysfunktion auch heute noch lückenhaft. Androgeninduzierte Veränderungen der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale wurden wiederholt beschrieben, sind jedoch nur Teil der Gesamtwirkung auf das endokrine System der Frau. Die Untersuchung der Plasmakonzentration hypophysärer, adrenaler und ovarieller Hormone könnte das Verständnis des androgenen Effektes erweitern. Bisher vorliegende Untersuchungen haben sich meist der weniger aussagekräftigen Hormonbestimmungen im Urin bedient oder waren auf einige wenige der als Ursache für den Hirsutismus in Frage kommenden Organe beschränkt. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, die Plasmakonzentrationen der für die Pathogenese der Virilisierung wichtigen Hormone zu untersuchen, um daraus Rückschlüsse über die Entstehung des Hirsutismus zu ziehen.
Um eine möglichst große Aussagekraft dieser Untersuchung zu erreichen, wurde zur radioimmunologischen Messung der Steroide eigenen Methoden der Vorzug gegenüber kommerziellen Reagenziensätzen gegeben, da die in der Literatur beschriebenen Steroid-Radioimmunoassays in der Methodik zu unterschiedlich sind. Die radioimmunologische Bestimmungsmethode wurde gewählt, weil sie besonders gegenüber der Doppelisotopenmethode zur Bearbeitung großer Probenzahlen geeignet ist und wie diese die Möglichkeit bietet, Steroide in kleinen Mengen biologischer Flüssigkeiten spezifisch und bis in den Picogramm-Bereich zu messen. Die große Zahl der Untersuchungen, die sich seither mit dem Prinzip der Methode beschäftigt haben, vermitteln die im Literaturverzeichnis aufgeführten Standardwerke (4, 16).

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurde bei einem großen Kollektiv hirsuter Frauen eine Androgenanalyse durchgeführt. Im einzelnen wurden die Plasmakonzentrationen von Testosteron, α-Dehydrotestosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Cortisol und 17-ß-Östradiol bestimmt. In der vorliegenden Arbeit interessieren die Konzentrationen von Androstendion und Dehydroepiandrosteron im peripheren Plasma bei Frauen mit Hirsutismus. Außerdem wird der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der beiden Hormone und dem klinischen Krankheitsbild vor und nach Therapie mit Cyproteronacetat untersucht. Im folgenden noch allgemeine Vorbemerkungen zum Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion (A).

I.2. Stoffwechsel der Androgene

Alle Androgene entstehen aus Pregnenolon (Δ^5-Stoffwechselweg) oder Progesteron (Δ^4-Stoffwechselweg). Abb. 1 zeigt die wichtigsten natürlich vorkommenden Androgene und ihre Stoffwechselbeziehungen untereinander und zu den Östrogenen. DHEA nimmt eine zentrale Stellung im Stoffwechsel der Androgene ein. Im Δ^5-Stoffwechselweg ist DHEA eine direkte Vorstufe des Androstendiols, welches eine erhebliche Affinität zu Östrogenrezeptoren besitzt und beim Mamma-Karzinom eine Rolle spielen könnte (61). Die Plasma-Androstendiolspiegel sind bei der Frau doppelt so hoch wie die Testosteronspiegel (64). Die Androgenizität des Androstendiols beträgt etwa 5o % der des Testosterons; sie liegt damit erheblich höher als die des DHEA (26).
Wie aus Abb. 1 weiter ersichtlich ist, kann das Androstendiol auch eine Vorstufe für die Testosteronbiosynthese sein (82). Ob es durch Aromatisierung auch direkt zu Östradiol umgewandelt werden kann, ist bisher nicht geklärt.
Für die Entfaltung der androgenen Wirkung in der Zelle stellt die Metabolisierung des Testosterons (T) zu Dihydrotestosteron (DHT) und Androstandiol den wichtigsten Schritt dar (58, 15). Dabei erfolgt die Testosteronproduktion bei der Frau zu 6o % über den Δ^4-Stoffwechselweg aus dem A, welches ebenso wie seine direkte Vorstufe, das DHEA, kaum androgene Wirkung aufweist (39). Aus Abb. 1 wird weiterhin deutlich, daß Androgene- Androstendion und Testosteron- die direkten Vorstufen für die Östron- und Östradiolbiosynthese sind.

Abbildung 1: Schema des Steroidstoffwechsels



Herkunft der Androgene bei der Frau

Androgene werden zum einen vom Ovar und von der Nebennierenrinde sezerniert und zum anderen entstehen sie durch extraglanduläre Verstoffwechselung.
Nebennierenrinde: Hauptandrogen der Nebennierenrinde (Zona reticularis) ist das DHEA bzw. sein Sulfatester, das Dehydroepiandrosteron-Sulfat. Weiterhin erfolgt ungefähr die Hälfte der A-Produktion in der Nebennierenrinde. Die direkte T-Sekretion ist dagegen gering. Die Androgensekretion wird zusammen mit der Cortisolsekretion von dem adrenocorticotropen Hormon kontrolliert.
Ovar: Alle drei endokrinaktiven Strukturen des Ovars (Theka, Granulosa und Stroma) können Androgene synthetisieren. Die Theka produziert jedoch überwiegend Östradiol, die Granulosa Progesteron und das Stroma vornehmlich Androgene (44). Der Anteil der ovariellen Androgensekretionsrate schwankt je nach Zyklusabschnitt für DHEA-Sulfat zwischen 4-1o %, für A zwischen 45-7o % und für T zwischen 33-6o %. Um die Zyklusmitte sezerniert das Ovar ca. 2o % des zirkulierenden DHEA (3). Bei pathologischen Veränderungen der Ovarien oder der Nebennierenrinde kann die Sekretion von Androgenen jedoch erheblich steigen (53).

Extraglandulärer Steroidstoffwechsel

Bei der Frau werden 6o % des Plasmatestosterons durch extraglanduläre Umwandlung von A gebildet (39). Die restlichen 4o % setzen sich im wesentlichen aus der direkten Sekretion von Testosteron aus Ovar und Nebennierenrinde zusammen. Dem extraglandulären Stoffwechselweg von DHEA zu Testosteron (T) und A kommt bei der Gesamttestosteronproduktion weder bei normalen noch bei hirsuten Frauen wesentliche Bedeutung zu (39, 11, 66). Dagegen beruht die gesamte Dihydrotestosteronproduktion (DHT) auf extraglandulären Stoffwechselvorgängen.
Die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen stellt einen weiteren wichtigen Weg des extraglandulären Stoff-

wechsels dar. Dabei ist A die wichtigste Vorstufe für die Östrogenbiosynthese, denn je nach Zyklusabschnitt werden 1o-5o % des gesamten Östrogens auf diese Weise gebildet (52, 53). Bei pathologisch erhöhten Plasma-A-Konzentrationen (Stein-Leventhal-Syndrom, Arrhenoblastom) kann mehr als 8o % der Östronproduktion durch extraglanduläre Umwandlung entstehen (52).

Wirkungen der Androgene

Untersuchungen über den Androgenmetabolismus und die Androgeneffekte im subzellulären Bereich haben Resultate ergeben, die möglicherweise dazu führen werden klinische Befunde zu erklären und auch neue Ansätze für therapeutische Maßnahmen zu finden. Nach heutigen Vorstellungen entspricht das T der "Transportform" der hormonalen Androgenaktivität im Organismus. T wird nämlich speziell in seinen spezifischen Zielorganen (z.B. Haarwurzel, Talgdrüse, Hypothalamus, Hypophyse und Ovar) in eine Reihe hydrierter bzw. oxydierter Derivate umgewandelt, die in diesen Organen offenbar zielgerichtete Effekte entfalten, die das T selbst in nur geringen Maße oder gar nicht bewirkt. Bei diesen Metaboliten handelt es sich vor allem um DHT, sein 3 ß-Hydroxy-Isomer sowie um Androstandiol (48).

Bei der Frau wirken die Androgene auf:

Geschlechtsspezifische Differenzierung des ZNS
Pubertät, Menarche, Zyklus
Entwicklung des Genitales, Mammaentwicklung
Sexualverhalten
Sekundärbehaarung
Talgdrüsenaktivität
Knochenreifung und Knochenstruktur
Beteiligung an der extraglandulären Synthese der Östrogene in den verschiedenen Lebensphasen der Frau

Physiologische Daten über Androgene

Androgene werden bereits in den foetalen Hoden produziert. Bei weiblichen Foeten findet man einen gleichbleibend niedrigen T-Spiegel (8). Um die Geburt sind die Androgenkonzentrationen im Nabelschnurblut bei beiden Geschlechtern gleich (59). Nach Dörner (25) kann die Quantität foetaler gonadaler Steroide in der Organisationsphase (intrauterin) das zyklische oder tonische Verhalten des Hypothalamus in der Geschlechtsreife bestimmen. Nach der Geburt fällt der Androgenspiegel wieder ab. Erst praepubertal erfolgt mit dem Anstieg von FSH, LH, Östradiol und Progesteron (17, 8o) eine Erhöhung der Androgenkonzentration (1o,36). Ähnlich wie beim Tier scheinen für das Einsetzen der Pubertät beim Menschen Androgene von wesentlicher Bedeutung zu sein (49).
Bereits in der Postmenarche treten geringe zyklische Schwankungen der Androgenkonzentration auf (8o), die auch bei ovulatorischen Zyklen nachgewiesen wurden (3, 5o). Im Klimakterium fallen die Androgenkonzentrationen synchron zum Plasmaöstrogen ab; allerdings sezernieren die Ovarien weiterhin Androgene (67). Nahezu die gesamte Östronproduktion kommt in der Postmenopause aus der extraglandulären Aromatisierung von Androgenen. Die Höhe der Umwandlungsrate ist proportional zum Alter, Körpergewicht und Grad der Leberdegeneration (73).

II. Eigene Untersuchungen

1. Materialien

a) Sammeln der Proben

In der endokrinologischen Sprechstunde wurden von Frauen ca. 1o ml venöses Blut abgenommen und in heparinisierten Reagenzgläsern (Trockenheparin Vetren) aufgefangen. Die Einzelblutmengen wurden bei 4ooo U/Min. 5 Minuten zentrifugiert und dann das Plasma abpipettiert, um es entweder bis zur Verarbeitung bei -2o Grad Celsius zu lagern oder sogleich zu verarbeiten.

b) Lösungsmittel und Chemikalien

Aceton	Merck p. A.	Nr.	14
Aethanol	"	"	972
Benzol	"	"	1783
Chloroform	"	"	9666
Diaethylaether	"	"	921
Dioxan	"	"	864
Isooctan	"	"	59o5o
Methanol	"	"	6oo9
Naphthalin	"	"	69o
Omnifluor	NEN, Dreieichenhain		
Petroläther	Merck, p. A.		

Vetren, Trockenheparin, 125 ooo I.E., Promonta
Stickstoffdruckflasche, Fa. Messer, Griesheim
BCG-Lösung und komplette Freund's Adjuvant, Behring-Werke
Norite A (Aktivkohle), Serva Heidelberg
Gelatine " "
Merthiolat " "
Gelatine " "
Dextran T-7o, Pharmacia Freiburg
Trockeneis, Fa. Agefko, Eyach

c) Kristalline Steroide

Die kristallinen Steroide wurden als Standard benutzt. Sie wurden von "Steraloids", Pawling, USA bezogen.

Androstendion (4-Androsten-3,17-dion)

Dehydroepiandrosteron (3ß-Hydroxy-androst-5-en-17one)

d) Radioaktive Steroide

Die radioaktiven Steroide wurden zur Inkubation und zur Bestimmung der Wiederauffindungsrate (innerer Standard) verwandt.

Bezogen wurden sie von: "The Radiochemical Center", Amersham

Androst-4-ene-3,17-dione (1,2-H^3(N)) Code

spez. Aktivität 4o-6o Ci/mMol

3ß-Hydroxy-androst-5-en-17-one (7α-3H) Code

spez. Aktivität 4o-6o Ci/mMol

e) Verwendete Geräte und Hilfsmittel

Liquid scintillation counter, Isocap 3oo, Nuclear Chicago

Rechner, Hewlett Packard 981o A, Calculator Plotter

Kryozentrifuge, Christ Kryofuge 6-6

Halbmikroanalysenwaage, Fa. Mettler, Typ B 6

Eppendorf-Pipetten und Pipettenspitzen

Niederdruck-Polyaethylengläschen, NEN plastic NeF-938

Reagenzgläschen, Sarstedt

2. Methoden

a) Vorbereitung der Versuche

Für jeden Versuch wurde eine Reihe von Lösungen angesetzt, deren Herstellung im folgenden beschrieben wird.

Stocklösungen:

Stock A: 68,99 g $NaH_2PO_4.H_2O$ mit Aqua dest. auf 1ooo ml
Stock B: 17,8o g Na_2HPO_4 mit Aqua dest. auf 1ooo ml
Stock C: 61,36 g NaCl mit Aqua dest. auf 1ooo ml
Zu jeder Stocklösung werden 1 mg Thiomersal zugefügt.

Gelatinepuffer (GP) o,1 %:

Der GP sollte nicht älter als eine Woche sein.
Herstellung: 1 g Gelatine
1 mg Thiomersal
6,6 ml Stock A
66,7 ml Stock B
133,3 ml Stock C
mit Aqua dest. auf 1ooo ml auffüllen.

Norite-Lösung (dextran coated charcoal):

Herstellung: 2,5 g Norite A
o,25 g Dextran T-7o
mit GP auf 5oo ml auffüllen.
Anschließend mindestens 2 Stunden mit dem Magnetrührer vermischen und bei +4°C lagern.

Szintillationscocktail:

Herstellung: 8 g Omnifluor
2oo g Naphthalin
gelöst in 2 l Dioxan.
In 1o ml dieser Lösung wird die Radioaktivität gemessen.

Antiseren:

Die Antikörperkonzentration wurde auf 5o % Bindung eingestellt. Das ergab folgende Verdünnungen:
Androstendion 1 : 5ooo ($A^{++}73$ vom 2o.5.74)
Dehydroepiandrosteron 1 : 3ooo ($D^{++}7$ vom 23.3.74)

Kalte Standardlösungen

Aus kristallinen Steroiden wurden folgende Standardlösungen von DHEA und A in GP hergestellt.
DHEA: 2o, 5o, 1oo, 2oo, 5oo, 1ooo, 2ooo pg/1oo µl.
A: 2o, 5o, 1oo, 2oo, 5oo, 1ooo, 2ooo pg/1oo µl.
Für die Bestimmungen (Assay) wurden jeweils Triplicate dieser Standardlösungen verwandt.

Tracerlösungen

Der Original-Tracer-Stammlösung von 25o mCurie wurden mit der Konstriktionspipette 2oo µl DHEA-7-H^3 bzw. 2oo µl A-1,2-H^3 entnommen und in 1o ml GP gelöst. Diese Verdünnung ergab eine Zerfallszahl von 1oooo cpm und wurde jeweils durch Einbringen von 1oo µl Tracer in ein Zählgläschen zusammen mit 1o ml Szintillationscocktail und 7oo µl GP (Quencheffekt) getestet. Diese Lösungen dienten als Assay- und Recovery-Tracer.
Assay-Tracer ca. 1o ooo cpm/1oo µl
Recovery-Tracer ca. 2 ooo cpm/1o µl

Gewinnung der Antikörper

Fünf Neu Seeland Kaninchen, 12 Wochen alt und männlich, wurden an 5o Stellen mit 1 ml kompletten Freund's Adjuvant und 1 ml Antigenlösung - jedes Kaninchen erhielt 1oo µg Antigen und 2,7 µg BCG - intradermal injiziert.
Nach 4 Wochen wurde das Kaninchen, welches den höchsten Antikörpertiter hatte, zur Boosterung ausgewählt. Boosterinjektionen mit 5o µg Antigen gelöst in 1 ml Aqua dest. und 1 ml Freund's Adjuvant werden angeschlossen. Eventuell sind nach 4, 8, 1o und 14 Monaten erneute Boosterinjektionen erforderlich, um einen ausreichenden Titer zu erzielen. Der Titeranstieg wurde kontrolliert, indem Verdünnungen von 1:1oooo des Kaninchenserums mit bekannten Tracerlösungen unter Standardbedingungen inkubiert wurden. Das Blut wurde aus der Ohrarterie oder durch Herzpunktion entnommen.

Vorbereitung der Proben

Je 5oo µl Patientenplasma wurden zusammen mit einem Wasserleerwert und einer Probe des Poolplasmas (Plasmakonserve einer 17-jährigen Blutspenderin) bereitgestellt und auf Raumtemperatur gebracht. Dann wurden die Proben mit 1o µl Recovery-Tracer über Nacht inkubiert. Gleichzeitig wurden pro Hormon 4 Zählgläschen mit 1o µl Recovery-Tracer, 3oo µl Aethanol abs. und 1o ml Szintillationslösung vorbereitet, die nach mindestens 1-stündiger Durchmischung je 1o Minuten im Counter gezählt wurden und als 1oo % - Wert der Recovery dienten.

Extraktion der Hormone aus den Plasmaproben

Die Plasmaproben wurden mit 5,5 ml Petroläther versetzt, dicht verschlossen und eine Stunde auf dem Rotormixer extrahiert. Anschließend wurden die Phasen durch 2o-minütiges Zentrifugieren bei 4ooo Upm getrennt, das Plasma im Trockeneis-Acetonbad fest gefroren und dann die ätherische Phase in Assayröhrchen abgegossen. Nach Verdampfen des Petroläthers im Vakuumschrank wurde das an den Glasrändern haftende Hormon noch zweimal mit 5oo µl Petroläther abgespült und wiederum eingedampft.

b) Säulenchromatographie

Für 48 Säulen wurden 72 g Sephadex LH 2o in einen Meßbecher eingewogen und mit Lösung 1 (Benzol:Methanol = 9:1) mindestens 6 Stunden gequollen. Nach gründlichem Vermischen der Suspension auf dem Magnetrührer wurden die genau 36o ml Sephadex-Suspension gleichmäßig auf die 48 Säulen (15 cm lang, 1 cm lichte Weite) verteilt, die zuvor mit Glaswolle gestopft, mit einem Filterpapierchen abgedeckt und mit 3 ml Lösung 1 angefeuchtet waren. Bis die stationäre Phase vollkommen homogen war, wurde mit Lösung 1 mehrmals gespült. War die Säule dann trockengelaufen, so wurde mit sechsmal 3 ml der Lösung 2 (Isooctan:Benzol:Methanol = 9o:5:5) gespült und die Oberfläche mit einem Filterpapierchen horizontal abgedeckt.

Die extrahierten Hormone wurden in 500 µl Lösung 2 gelöst und ohne Kontamination des Säulenrandes auf die Mitte des oberen Filterpapierchens aufgetragen. Das am Säulenrand haftende Hormon wurde mit 2 mal 100 µl Lösung 2 abgewaschen und gleichmäßiges Einziehen der aufgebrachten Hormone war dadurch gewährleistet, daß in Schritten zu 100, 200 und wiederum 200 µl gespült und die Säule zwischendurch kurz trockenlief.
Die gleichmäßig vorausgehende Front der Probe wurde nun mit 5 ml und dann mit 2 ml Lösung 2 eluiert; beide Fraktionen wurden verworfen. Die folgenden beiden Fraktionen von 2 und 5 ml enthielten das Androstendion und wurden in Glaszentrifugengläschen gesammelt. Die folgenden 3 ml wurden wieder verworfen und die nächsten beiden Fraktionen von 2 und 5 ml enthielten das DHEA. Die gesammelten Fraktionen wurden im Vakuumschrank eingedampft und in 1 ml absolutem Alkohol gelöst. 2 mal 300 ml des gelösten A bzw. 2 mal 200 ml des gelösten DHEA wurden dann in Assayröhrchen pipettiert und eingedampft. 1 mal 300 ml mit A und 1 mal 200 ml mit DHEA wurden gleich in Zählgläschen abgefüllt und als Wiederauffindung (Recovery) verwandt.

c) Radioimmunoassay

Die eingetrockneten Assay-Aliquots wurden in 100 µl GP gelöst. Um jegliche Zeitverschiebung zu vermeiden wurde jetzt auch der Standard in Tripletts mit 20, 50, 100, 200, 500, 1000 und 2000 pg/100 µl in Assayröhrchen abpipettiert. 100 µl der Antiserenverdünnungen von 1:5000 für A bzw. 1:3000 für DHEA in GP wurden dann dem Standard und allen unbekannten Proben zugefügt, gefolgt von 100 µl Assay-Tracer. Zur Kontrolle der totalen Radioaktivität und der unspezifischen Bindung wurden Tripletts mit 200 µl GP und 100 µl Assay-Tracer bzw. 100 µl GP, 100 µl Antiserum und 100 µl Assay-Tracer angeschlossen, die 10 ml Szintillationslösung enthielten.
Die Messung der Radioaktivität wurde in einem Flüssigkeitsspektrometer Modell TRICARBE 3380 der Firma Hewlett Packard an den ein "Absolute Activity Analyzer" angeschlossen war,

vorgenommen. Jede Probe wurde zwei Minuten gezählt und die Ergebnisse auf einer Teletypmaschine ausgedruckt und zusätzlich auf Lochstreifen übertragen. Die auf Lochstreifen vorliegenden Ergebnisse wurden mit einem speziell bei Hewlett Packard für 9810-A Kalkulatoren entwickelten Computer Programm weiterverarbeitet. Grundlage hierfür war die Standardkurve in logit/log Transformation (62).

Abbildung : Flußdiagramm der radioimmunologischen Endpunktbestimmung für DHEA und A
(AS = Antiserum)

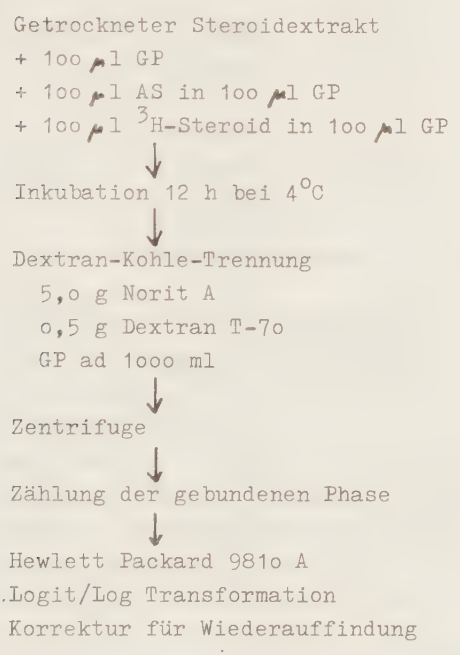
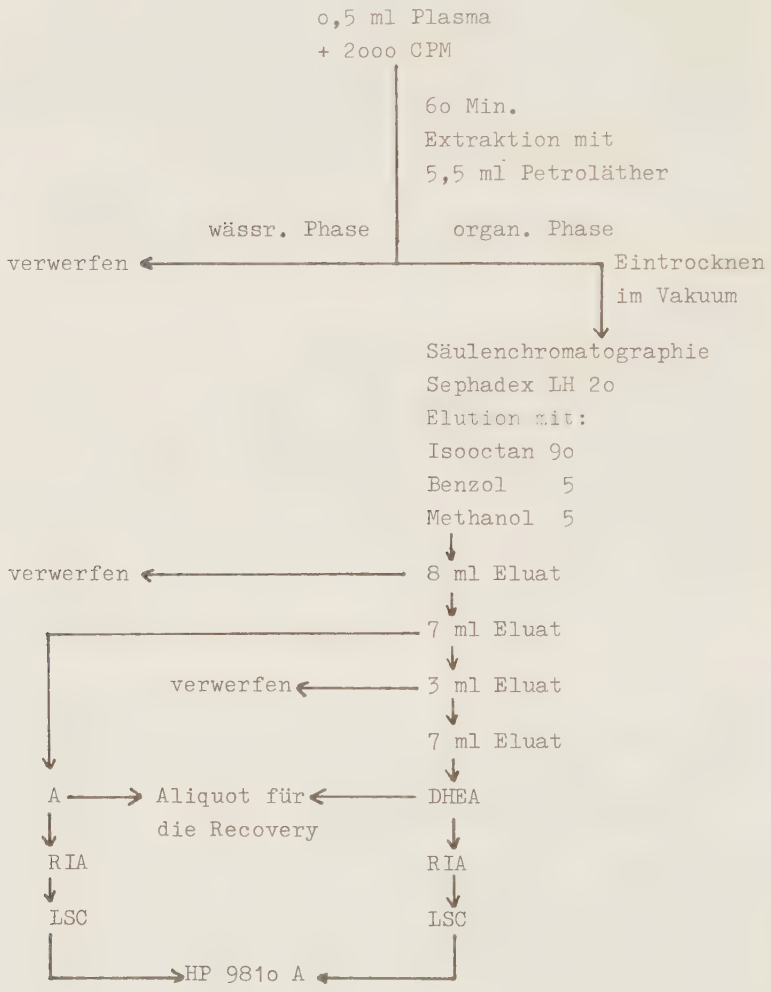


Abbildung 3: Fließdiagramm des DHEA/A Meßverfahrens



d) Auswertung der Rohdaten

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Auswertung der Rohdaten, die auf Lochstreifen vorlagen, mit Hilfe eines Hewlett Packard 981o A Tischrechners, der mit einem nach Angaben unseres Labors bei Hewlett Packard entwickelten Rechenprogramm arbeitete. Dabei wurde zunächst die Standardkurve in logit/log Transformation errechnet und auf dem Plotter gezeichnet, dann die Meßwerte der unbekannten Proben als Mittelwerte der Duplikate durch Interpolation an diesen Standardkurven ermittelt und ausgegeben. In Abbildung 4 und 5 sind typische Standardkurven der Radioimmunoassays dargestellt. Jeder Punkt der Standardkurve entspricht dem Mittelwert aus einer Dreifachbestimmung. In der rechten oberen Ecke sind jeweils wichtige Charakteristika des Versuchs ausgedruckt.
Die oberste Zeile charakterisiert die Regressionsgerade (Standardkurve) nach der allgemeinen Gleichung:

L = mx + b (L=Logit, m=Steigung der Geraden, b=Schnittpunkt mit der Ordinate)

R Korrelation

Bo/T Anteil des markierten Hormons, das der Antikörper unter standardisierten Versuchsbedingungen bindet (Nullbindung)

BN/T unspezifische Bindung

Lo Hormonmenge, die 5o % des markierten Hormons aus der Antikörperbindung verdrängt, entsprechend logit = 0

LIMIT Grenzen der Meßgenauigkeit der jeweiligen Standardkurve, jeweils zwischen logit = + 2 und logit = - 2, an der Standardkurve durch Pfeile gekennzeichnet.

Abbildung 4: DHEA - RIA Standardkurve

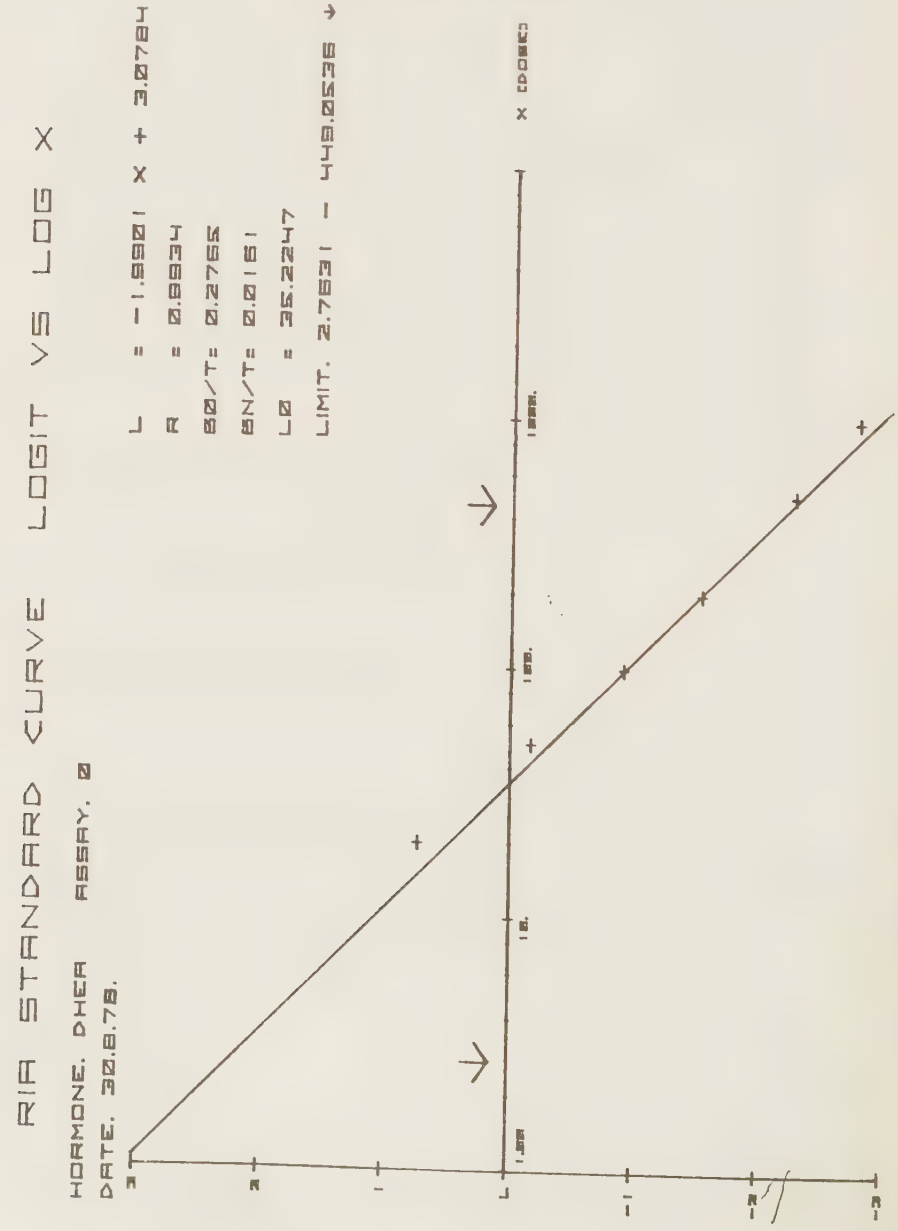
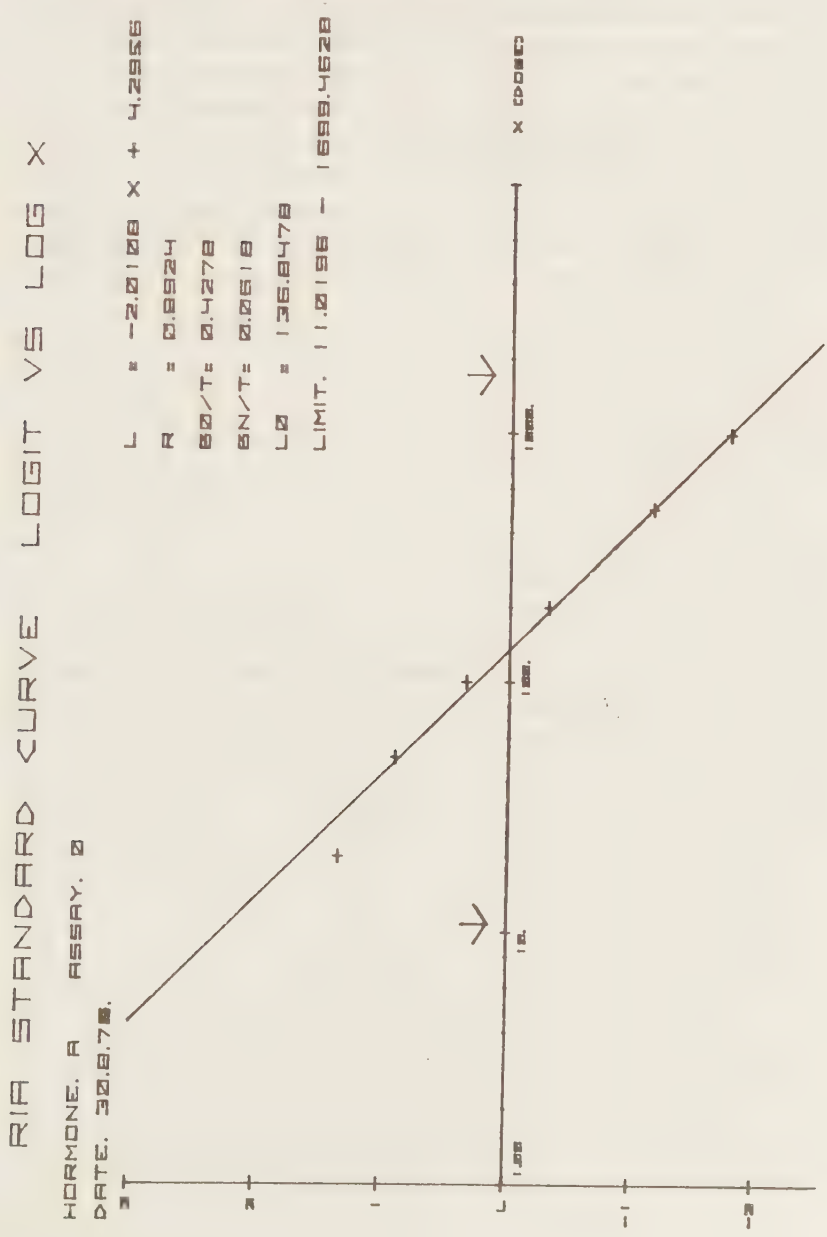


Abbildung 5: A - RIA Standardkurve



e) Qualitätskontrolle

Im folgenden sind die Präzisionskontrollen für alle untersuchten Steroide wiedergegeben. Dabei wurde der Variationskoeffizient nach Snedecor (74) ermittelt. Die Richtigkeit der Meßmethode wurde durch Wiederauffindungsexperimente kontrolliert, indem Plasma mit niedrigen Steroidkonzentrationen mit unterschiedlichen aber bekannten Mengen des zu untersuchenden Steroids versetzt wurden, so daß nach der Messung der Konzentrationen in diesen Proben die Meßwerte mit den Erwartungswerten verglichen werden konnten.

	Variationskoeffizient	
Steroid	intra - assay	inter - assay
Androstendion	13 %	16 %
Dehydroepiandrosteron	11 %	16 %

Kreuzreaktionen

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Kreuzreaktionen wiedergegeben. Die Kreuzreaktion des A - Antiserums von 7 % mit DHEA machte die Säulenchromatographie erforderlich. Das gleiche gilt für die Kreuzreaktion des DHEA - Antiserums mit A von 3 %. Die Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden waren entweder unmeßbar klein oder zu vernachläßigen. Alle Kreuzreaktionen wurden nach dem Verfahren nach Abraham (1) ermittelt und in % angegeben.

Tabelle 1: Untersuchung der Kreuzreaktionen
Die Angabe o,oo bedeutet: keine meßbare Kreuzreaktion; das Symbol - bedeutet: nicht ausgetestet.

	Kreuzreaktionen in %	
Steroid	Anti-DHEA	Anti-A
Oestron	o,oo	-
Progesteron	-	o,o3
Cortisol	-	o,45
11-Desoxycorticosteron	-	o,o3
Pregnenolon	-	o,oo
Testosteron	o,oo	1,36
5α-Dihydrotestosteron	o,oo	o,33
Androstendion	3,oo	1oo,oo
5α-Androsten-3α,17ß-diol	-	o,o6
5-Androsten-3ß,17ß-diol	-	o,o8
DHEA	1oo,oo	7,o2

f) Auswertung durch EDV

Allgemeines Häufigkeitszählprogramm (HU 57):
Die klinischen Daten der Patientinnen wurden mit Hilfe des Erhebungsbogen: Hirsutismus - Zyklusgeschehen nach Mangold (54) erfaßt und ebenso wie die Hormonkonzentrationen auf Lochkarten übertragen. Zunächst interessierten nur die einfachen Häufigkeiten ohne die Kombination mit anderen Daten. Dazu wurden die Datensätze formalisiert, worunter man eine Operation versteht, welche die Datensätze in ein allgemeines Format bringt. Die Formalisierung erfolgt durch GPUP (General Purpose User Programm), indem die Daten in der Reihenfolge der zu verarbeitenden Felder eingegeben werden. Das Programm HU 57 zählt danach die Häufigkeiten von durch Steuerkarten vorgegebenen Feldern in einem auf Band gespeicherten Datenbestand. Ausgedruckt wird eine Häufigkeitsliste zu den Merkmalen mit den dazugehörigen Häufigkeitszahlen und deren Prozentangaben.

Kreuztabellen - Programm:

Das Programm SCAP (Scientific Computing and Analyzing Programm) dient zur weiteren statistischen Auswertung des von dem Programm GPUP formalisierten Datenmaterials. Über Steuerkarten wird dem Programm mitgeteilt, nach welchen Gesichtspunkten das Datenmaterial auszuwerten ist. Ausgedruckt wird eine Häufigkeitsliste zu den verarbeiteten Kombinationen mit den dazugehörenden Absolutwerten und deren Prozentangaben. Um nicht endlose Ausdrucke zu zeitigen, wurden die einfachen Häufigkeiten in folgende Gruppen eingeteilt.

Gruppeneinteilung nach Werthöhen für DHEA:

Gruppe 1	o	2 999	pg/ml
Gruppe 2	3 ooo	5 499	"
Gruppe 3	5 5oo	6 499	"
Gruppe 4	6 5oo	7 499	"
Gruppe 5	7 5oo	8 999	"
Gruppe 6	9 ooo	1o 999	"
Gruppe 7	11 ooo	12 999	"
Gruppe 8	13 ooo	3o ooo	"

Gruppeneinteilung nach Werthöhen für A:

Gruppe 1	o	499	pg/ml
Gruppe 2	5oo	999	"
Gruppe 3	1 ooo	1 249	"
Gruppe 4	1 25o	1 499	"
Gruppe 5	1 5oo	1 749	"
Gruppe 6	1 75o	2 249	"
Gruppe 7	2 25o	2 749	"
Gruppe 8	2 75o	3 349	"
Gruppe 9	3 25o	4 ooo	"

Statistischer Erhebungsbogen

Die klinischen Daten der Patientinnen wurden mit Hilfe des Erhebungsbogens von Mangold (54) erfaßt. Die Zuteilung zu einer der drei Hauptformen des Hirsutismus erfolgte im Punkt 41 des Erhebungsbogens nach den folgenden Kriterien:

1. Idiopathischer Hirsutismus wurde angenommen bei im Normbereich liegenden 17-Ketosteroiden und palpatorisch nicht vergrößerten Ovarien.
2. Adrenale Genese wurde diagnostiziert bei deutlicher Erhöhung der 17-Ketosteroide (größer als 15 mg %) und palpatorisch nicht vergrößerten Ovarien.
3. Ovarieller Hirsutismus wurde angenommen bei deutlich vergrößerten zum Teil polycystisch veränderten Ovarien.

Da die Abgrenzung der einzelnen Hirsutismusformen klinisch nicht ohne weiteres möglich ist und der adrenale Hirsutismus zum Teil mit polycystischen Ovarien einhergeht (45), wurde bei 82 % der Patientinnen eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt. Die weiteren Formen wie iatrogener Hirsutismus, hormonproduzierende Tumoren und chromosomale Abweichungen wurden wegen zu geringer Fallzahlen nicht weiter statistisch ausgewertet.

Teil I: Erhebungsbogen Hirsutismus - Zyklusgeschehen

Allg.Angaben: I. Name, Geburtsname, Vorname
II. Geburtsdatum
III. Serie

Identifikation:	1. Laufende Nummer	1-3
	2. Geburtsdatum	4-9
	3. Alter der Patientin zur Zeit der Erstuntersuchung (EU)	1o-11
	4. Staatsangehörigkeit: Staatenlos(0), deutsch, skandinav., benelux, brit., öster., schweiz.(1), franz., tschech., ungar., rumänisch(2), portug., span., italienisch, jugosl., bulg., türk., griech. und andere Mittelmeerstaaten(3), Übersee (4)	12

5. Fam. Auftreten: Nein (0), Großmutter (1), Mutter (2), Großmutter und Mutter (3), Schwester (4), Großmutter und Schw. (5), Mutter und Schwester (6), Großmutter, Mutter und Schwester (7), Sonstige (8) 13

6. Wurden oder werden Medikamente mit androgener Potenz außer Ovulationshemmer vor oder während der EU genommen? Nein (0), vor 2 Jahren u. länger (1), vor 12-23 Monaten (2), vor 1-11 Mon. (3), im Monat der EU (4) 14

7. Ovulationshemmer im Zeitraum der letzten 5 Jahre vor der EU: keine (0), zweiphasig östrogenbetont ohne Nortestost. (1), zweiphasig mit Nortestost. östrogenbetont (2), einphasig östrogenbetont ohne Nortest. (3), einphasig östrogenbetont mit Nortest. (4), einphasig ausgeglichen ohne Nortest. (5), einphasig ausgeglichen mit Nortest. (6), Ovulationshemmer ohne nähere Angaben (7), einphasig gestagenbetont ohne Nortest. (8), einphasig gestagenbetont mit Nortest. (9) 15

8. In welchem Alter traten erste Hirsutismuszeichen auf? Kein Hirsutismus (00) 16-17

Befund

Haar:

9. Alopecie: normal (0), diffuser Haarausfall (1), Geheimratsecken (2), Tonsurglatzenbildung (4), Kombination möglich wie bei Nr. 5 18

10. Seborrhoe: Wie schnell fetten die Haare nach dem Waschen? Angabe in Tagen, Haare fetten nicht (0), fetten in 1-8 Tagen (1-8), fetten in 9 Tg. und mehr (9) 19

11. Damenbart: Nein (0), nur Oberlippe (1), nur seitl. Wangen-Hals (2), nur Kinn-Kehlkopf (4). Komb. möglich 20

12. Thoraxbehaarung: Nein (0), Sternum (1), Brust und Mamillen (2), Rücken (4), Komb.m. 21

13. Schambehaarung: Horizontaler Abschluß (0), Haargrenze undeutlich (1), Linea alba behaart (2), Regio umbilicalis behaart (4), Komb. möglich 22

14. Beine: weibl. normale Behaarung (0), Oberschenkelinnenseite (1), Oberschenkelaußenseite (2), Unterschenkel (4), Komb. möglich 23

Befund Haut:

15. Akne: Nein (0), Gesicht (1), Brust (2), Sternum und perimamillärer Befall (2), Rücken (4), Komb. möglich 24

Habitus:

16. Größe in cm - 1oo 25-26

17. Größe-Gewichtrelation (Tabelle Geigy)
Gewicht ... kg
Idealgewicht ... kg
+/- Abweichung ... kg
Untergewicht über 2o % (1), 11-2o % (2), 1 -1o % (3), Normalgewicht (4), Übergewicht 1-1o % (5), 11-2o % (6), 21-3o % (7), 31-4o % (8), über 4o % (9) 27

18. Gewichtsänderung in den letzten 12 Mon.: keine Änderung bzw. geringgradig von max. ± 1 kg (0), Abnahme: mehr als 5 kg (1), 4-5 kg (2), 2-3 kg (3), Zunahme: 2-3 kg (4), 4-5 kg (5), mehr als 5 kg (6) 28

Geschlechtsmerkmale:

19. Stimme: normal (1), Alt (2), Stimmbruch (3) 29

20. Mammae: schwach entwickelt (1), normal (2), stark entwickelt (3) 30

21. Vulva: normal (1), weiblich infantil (2), Labium minus hypoplast. (3), Labium majus scrotumartig virilisiert (4) 31

22. Clitoris: normal (1), hypertrophiert (2), phallusartig mit Längenangabe, bis o,5 cm (3), bis o,75 (4), bis 1,o (5), bis 1,25 (6), bis 1,5 (7), mehr als 1,5 cm (8) 32

. Uterus: Größe deutlich übernormal (1), normal (2), deutl. unternormal (3), nicht vorhanden (4) 33

24. Ovarien: Agnesie (0), Größe deutl. unternormal (1), normal (2), deutl. übernormal (3), übernormal-polycystisch (4), Zustand nach Teilresektion polycystischer Ovarien (5), nicht tastbar - Adipositas (9) 34

Zyklus: . Menarche: noch nicht stattgefunden (00), Altersangabe in Jahren (..), prim. Amenorrhoe (99) 35-36

.. Menopause: noch nicht stattgefunden (00), Altersangabe (..), prim. Amenorrhoe (99) 37-38

27. Zyklusdauer I: Polymenorrhoe in Tg. (1o-23) normale Dauer in Tg. (24-32), Oligomenorrhoe in Tg. (35-9o), sek. Amenorrhoe seit weniger als 1 Jahr (91), seit 1-2 Jahren (92), seit 3-4 Jahren (93), seit 5-6 Jahren (94), seit 7-8 Jahren (95), seit 9-1o Jahren (96), prim. Amenorrhoe (99) 39-4o

28. Zyklusdauer II: Treten Schwankungen im zeitlichen Verlauf des Zyklus auf, werden die beiden Extremwerte unter Zyklus I u. -II eingesetzt. Verschlüsselung wie bei Nr.27 41-42

29. Durchschnittliche Blutungsdauer: 1-8 Tg. (1-8), 9 Tg. und mehr (9), keine Blutung (0) 43

30. Letzte Regelblutung vor der EU: Pat. befindet sich im Senium (00), Angabe in Monaten (01-96), vor länger als 8 J. (97) prim. Amenorrhoe (99) 46-47

1. Basaltemperatur: biphasisch (1), wechselnd(2), monophasisch (3) 48

32. Hypotherme Phase: Zyklus nicht biphasisch (0), hypotherme Phase kürzer als 1o Tg. (1), 1o-12 Tg. (2), 13-14 Tg. (3), 15 Tg. (4), 16-17 Tg (5), 18-19 (6), 2o-21 (7), 22-23 (8), über 23 Tg. (9) 49

33. Hypertherme Phase: Zyklus nicht biphasisch (0), Hypertherme Phase 7 Tg. und weniger (1), 8-9 Tg. (2), 1o Tg. (3), 11 Tg. (4), 12 Tg. (5), 13 Tg. (6), 14-15 Tg. (7), 16-17 Tg. (8), 18 Tg. und mehr (9) 50

34. Vaginalepithel: Gradeinteilung nach Schmitt: Grad 4 (0), Grad 4-3 (1), 3-4 (2), 3 (3), 3-2 (4), 2-3 (5), 2 (6), 2-1 (7), 1-2 (8), 1 (9) 51

Karyopyknotischer Index: 80 % und mehr pykn. Superficialzellen (1), 70-79 % (2), 60-69 % (3), 50-59 % (4), 40-49 (5), 30-39 % (6), 20-29 % (7), 10-19 % (8), 0-9 % (9) 52

Fertilität:

35. Gesamtzahlen der Schwangerschaften: keine (0), 1-9 Schwangersch. (1-9) 53

36. Zeitpunkt des letzten Schwangerschaftsbeginns: noch nie schwanger (0), zur Zeit der EU schwanger (1), vor 1-12 Mon. schwanger (2), vor 13-24 Mon. schwanger (3), vor 3-7 Jahren (4,5,6,7,8), mehr als 8 J. (9) 54

37. Zahl der Geburten, einschl. Totgeburten (ab 29. Woche), noch nie schwanger oder noch keine Schwangerschaft bis 29. Woche ausgetragen (0), Anzahl (1-8), 9 Geburten und mehr (9) 55

Labor:

38. 17-Ketosteroide: unter 6 mg/24 Std. (1), 6-11 mg (2), 12-15 mg (3), 16-20 mg (4), 21-25 mg (5), 26-35 (6), 36-45 mg (7), über 55 mg (9) 60

39. Dexamethasontest (Reduzierung der 17-Ketosteroide in %), keine Reduzierung (0), Reduzierung bis 5 % (1), Reduzierung von 6-10 % (2), 11-15 % (3), 16-20 % (4), 21-30 % (5), 31-40 (6), 41-50 % (7), 51-60 % (8), über 60 % (9) 61

40. Dexamethason-HCG-Test: (Anstieg oder Reduktion der 17-Ketosteroide in % vom Ausgangswert)
Reduktion mehr als 30 % (1), 20-30 % (2), 10-19 % (3), 1-9 % (6), 10-20 % (7), 21-30 % (8), über 30 % (9) 62

Diagnose: 41. "Idiopathisch-konstitutionelle Form" (1), iatrogene Form (2), adrenale Form (3), polycystisches Ovar Syndrom, Stein-Leventhal (4), Ovarialtumor mit androgener Aktivität (5), Hypophysentumor (6), chromosomale Abweichung von der Form XX (7) 63

42. Diagnose gesichert (1), Verdachtsdiagnose (2) 64

III. Ergebnisse

a) Ergebnisse der Einzelbestimmungen vor und nach Therapie mit Cyproteronacetat:

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
7		3,160	2,362	11,556	3,116
15	+		1,778		2,700
16	+	0,485			
17	+	1,099	1,951	3,198	4,492
18		3,874		5,732	
22	+	0,896		4,946	
23	+	1,179		4,647	
24	+	3,202		8,982	
27		4,182		10,320	
28	+	0,682		1,627	
32	+	1,937	2,555	11,739	13,832
34		0,818		3,179	
37		2,971		11,121	
38		1,938		5,823	
39		2,349		12,725	
43	+	1,082		3,754	
44	+	0,898		3,243	
45	+	1,567		4,002	
46		1,560	1,615	4,269	1,537
47		1,970		2,369	
48		1,476		9,832	
49		1,294		2,104	
50		1,895	2,369	3,410	10,672
52		1,190		11,954	
53		2,208		17,280	
54		1,002		10,947	
55		1,742		8,684	
56		1,004		5,269	
57	+	0,707		10,550	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
58	+	1,092		7,145	
59	+	0,242		2,396	
61		1,860		10,269	
62	+	3,024		11,861	
63	+	2,988	1,218	15,696	7,564
66	+	1,171		9,724	
67		1,488		7,933	
69	+	1,075	2,184	8,089	17,175
71		1,037		6,206	
72		1,246		8,371	
73		3,248		17,817	
74	+	1,785		4,925	
75		0,592		11,380	
76		0,335		4,956	
81	+	3,592		8,418	
82	+	1,790		23,685	
83	+	2,159		11,263	
84		2,263		10,419	
85		1,779		13,815	
86	+	1,603		14,839	
87	+	1,733		14,542	
88	+	0,820		7,942	
89	+	2,207		16,878	
90	+	2,840		5,628	
93	+	2,937		6,296	
94	+			5,837	
96		2,008		10,181	
97		1,573			
98	+	0,977		2,733	
99	+	3,005		22,171	
100	+	3,007		7,749	
101	+	2,576		4,056	
102	+			1,658	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
1o3	+	2,868		4,299	
1o4	+	1,5o4		7,o85	
1o5	+	2,672		6,969	
1o6	+	1,514		1o,o63	
1o8	+	1,823		9,932	
1o9	+	2,179		6,513	
111	+	1,956		3,8o1	
112	+	o,739			
113	+	2,562		2,383	
114	+	1,542		1o,391	
115	+	o,676		2,oo1	
116	+	1,253		8,662	
117	+	1,26o		6,9o5	
118	+	2,437		4,631	
119	+	3,o91		3,873	
12o		1,174		7,212	
123	+	1,686		3,313	
128	+	1,499		3,723	
129		2,188		2o,862	
13o	+	1,696		16,816	
131	+	2,671		18,59o	
132		2,597		7,51o	
133	+	1,o67		6,989	
134		2,476			
135		1,4o5		1o,o28	
136		4,1o9		6,o63	
137	+	2,182		9,852	
138	+	1,262		5,841	
139	+	3,153	3,1o5	1o,283	5,526
14o	+	3,236		8,721	
141	+	2,963		4,361	
142		3,1o9	1,714	6,725	5,852
143	+	2,162		12,448	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
144	+	2,187		8,4o8	
145		1,794		6,753	
146	+	2,o18		4,954	
147	+	2,53o		9,113	
148	+	1,888		6,49o	
149	+	4,81o		14,268	
15o	+	2,915		14,393	
151	+	4,633		12,422	
152		1,o49		1,363	
153	+	2,595		9,596	
154	+	1,253		4,4o1	
155	+	3,178		19,749	
156	+	2,559		9,946	
157	+	o,829		1,856	
158	+	1,176		3,2o7	
159		2,o81		8,7o5	
16o		1,917		8,o79	
161	+	2,628		13,5o5	
162		3,o26		15,124	
163	+	2,169		5,933	
164	+	1,357		7,691	
165	+	1,647		5,919	
166	+	1,735		8,975	
167	+	2,315		11,178	
168	+	2,599		8,623	
169	+	2,378		5,986	
17o	+	2,523		9,7o6	
172	+	3,297		8,14o	
173	+	o,911		3,138	
174		3,o24		9,8o8	
175	+	1,646		9,o59	
178		1,5o7		5,351	
179	+	1,239		4,827	
18o	+	o,994	o,445	2,o92	2,419

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
181	+	1,759		5,484	
182		1,389		3,129	
183	+	1,246		5,199	
184	+	1,746		7,913	
185	+	1,853		4,985	
186		2,764		4,9o1	
187	+	1,4oo	o,828	5,123	2,542
188	+	1,189		4,451	
189	+	2,361		6,o6o	
19o	+	1,666		8,724	
191	+	o,946		2,327	
194	+	1,558	1,419	9,394	6,o46
195	+	1,285		8,322	
196		1,288		4,873	
197	+	1,o4o			
198	+	1,815		4,121	
199	+	1,127		3,2o4	
2oo	+	1,o56		6,599	
2o1	+	3,949		1o,35o	
2o2	+	2,o46		9,o23	
2o3	+	2,861		6,262	
2o4	+	o,828		3,97o	
2o5		3,368	2,566	13,1oo	4,746
2o7	+	1,571		1o,853	
2o8	+	1,647		7,625	
2o9	+	2,348		7,679	
21o	+	o,516		o,862	
211		o,971		3,669	
213	+	o,962		6,554	
214	+	3,483		11,364	
215	+	2,32o		8,447	
216	+	1,994	2,518	4,878	
217	+	1,866		7,472	
218	+	o,919		4,511	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	nach	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	nach
219	+	1,626		5,o98	
22o	+	1,o91		8,326	
221	+	1,o96		6,235	
222	+	2,134	1,2o5	5,123	5,o24
223		1,421	2,o39	4,7o8	3,752
224		1,56o		5,548	
225	+	1,165		3,o46	
235		1,483		6,716	
237	+	2,183	o,6o1	7,239	2,96o
249	+	1,291		7,349	
25o		1,364	o,383	2o,358	3,843
251	+	3,619		14,8o6	
252	+	2,831	1,676	29,931	7,2o4
253	+	1,361	o,75o	4,516	2,481
254	+	3,6o8		12,675	
255	+	1,531		12,712	
256	+	1,348		24,116	
257	+	2,667		8,981	
258	+	2,399		1o,o72	
259		o,976		16,991	
26o	+	1,787		8,196	
261		1,25o		8,566	
262	+	2,811	o,686	12,336	4,o3o
263	+	4,4o1		12,911	
264	+	1,o83		11,328	
265	+	1,815	2,713	8,226	5,496
266	+	1,3o9		3,477	
267	+	1,384	1,551	6,453	3,433
268	+	1,466		17,976	
269		1,689		5,743	
27o	+			4,323	
271	+	4,5o9		5,852	
272	+	1,449	o,873	16,553	4,517
273	+	2,o6o		7,961	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
274	+	2,013		11,324	
276	+	1,824		12,080	
277		3,120		6,406	
278	+	1,562	1,253	15,418	2,651
279		3,366		10,219	
280	+	1,429	0,917	5,430	3,015
281	+	1,305		13,822	
282	+	1,329		19,896	
284	+	1,425		2,577	
285	+	2,170		11,317	
286	+	2,550		3,622	
287	+	3,876	2,441	30,924	4,388
288	+	1,632		7,335	
289	+	2,973	1,841	6,185	4,939
290	+	1,307		9,239	
292	+	6,539		17,067	
293	+	0,708		3,182	
294	+	2,128		4,232	
295		1,052		5,693	
296	+	1,016		10,550	
297	+	2,104		4,365	
298	+	1,587		6,042	
299	+	1,760		1,965	
300		1,567		3,005	
301	+		2,058		6,863
302	+	2,682		14,173	
303		2,628		2,964	
304		1,111		13,975	
306	+	3,684		4,046	
307		1,025		2,874	
308		0,836		4,222	
309	+	1,990		6,063	
310	+	3,483	2,212	11,184	6,840
311		1,073		2,168	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
312	+	5,975			
313	+	o,771	o,9o1	5,6oo	1,927
314	+	2,882	1,271	6,943	8,o24
315		1,1o5		5,377	
316	+	1,551		3,975	
317	+	1,996	1,264	3,854	3,985
318	+	3,261		o,324	
319	+	o,878	1,569	6,36o	8,118
32o	+	2,274		3,315	
321		1,163		12,916	
322	+	o,962	1,481	1o,72o	7,582
323	+	2,74o		9,o64	
324	+	2,1oo		15,193	
325	+	1,789	2,127	1o,161	11,444
326	+	o,816	o,656	4,695	9,153
327	+	1,242		11,1o2	
328		o,222		1,59o	
329		o,365		6,917	
33o	+	1,339		7,o66	
331		1,o95		3,18o	
332	+	1,69o	1,71o	o,583	9,o76
333	+	1,125		5,843	
334	+	o,996		2,844	
335		2,2o9		9,422	
336	+	o,5oo	o,6o5	5,441	2,o43
337		o,613	1,549	5,349	4,27o
338		o,931	o,271	5,331	1,3o9
339		1,o12	o,778	7,741	3,458
34o	+	o,6o1		6,592	
341	+	3,2o2		13,594	
342	+	2,o52		8,635	
343	+	2,174		4,512	
344	+	1,829		7,758	
345	+	1,536		5,772	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
346	+	1,84o		17,51o	
348	+	o,986		3,7o4	
35o		1,o28		1o,239	
351		1,176		4,21o	
352	+	o,412		3,278	
353	+	o,774		3,919	
354	+	1,215	4,188	4,831	6,o11
355	+	o,449	o,726	2,18o	2,529
356	+	3,473		22,823	
357		2,658	1,818	7,949	5,68o
358		1,489		15,436	
359	+	1,486		1o,o77	
361	+	2,182		4,o91	
362		2,739		12,689	
363	+	1,236		4,942	
364	+	1,374		8,4o1	
365	+	1,926		1,73o	
366	+	1,225		5,375	
367	+	1,821		6,368	
368	+	1,o88		8,918	
369	+	2,o37		9,279	
37o	+	3,1o6		15,169	
371	+	1,543		4,547	
372	+	1,9o8		16,235	
373		2,267	2,862	3,958	7,668
374	+	1,692		1o,119	
375	+	o,847		7,o9o	
376	+		1,795		9,622
378	+	1,162		9,552	
379	+	2,275		6,265	
381		o,826		5,391	
382	+	1,148		6,253	
383	+	3,384		13,787	
385	+	2,1o1	1,o43	7,955	3,567

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
386	+	1,478		5,827	
387	+	2,578		11,o64	
388		1,691		7,499	
389	+	1,925	1,512	7,o96	8,41o
39o	+	o,74o		4,245	
391	+	2,627		15,218	
392	+	3,735	1,935	11,33o	1o,o49
393	+	1,427		8,264	
394	+	2,826		11,5o8	
396		2,7o9		8,964	
397	+	2,397	1,823	3,811	4,722
398	+	1,632	1,274	5,925	3,894
399		2,2o6		19,21o	
4oo	+	o,749		4,523	
4o1		2,o65		7,192	
4o2		2,84o		5,448	
4o3			o,536	3,747	o,916
4o4	+	3,274		4,613	
4o5	+	2,223		6,671	
4o6	+	1,65o	o,747	1o,328	3,o39
4o7	+	1,112		3,484	
4o8	+	o,931	o,559	1,513	1,263
4o9		1,775		11,744	
41o	+	3,o84		12,399	
411	+	1,3o9	o,7o2	7,827	5,256
412	+	2,o88	1,o73	7,284	7,o9o
413	+	1,858		14,531	
414	+		1,33o		13,373
415	+	2,711		9,566	
416	+	o,987		2,556	
417	+	1,847	o,953	7,968	5,885
418		2,461		7,364	
419	+	2,o38	o,675	3,o94	1,88o
42o	+	1,459		6,537	

Pat. Nr.	Journal vorhanden (+)	Androstendion in ng/ml vor Therapie	Androstendion in ng/ml nach Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml vor Therapie	Dehydroepiandrosteron in ng/ml nach Therapie
421	+	1,564		6,853	
422	+	1,2o5		5,322	
423	+	1,837		12,498	
425		o,511		1,887	
426	+	2,215	1,75o	9,191	5,981
427	+	1,962	2,428	6,455	9,631
429		2,85o		13,344	
43o	+	2,6o4		15,956	
431		1,578		11,314	
433		1,842	2,837	4,433	3,399
434		o,888		6,128	
435	+	2,o6o	o,912	1o,746	4,629
436	+	1,624		12,863	
437	+	2,71o	2,476	9,24o	12,788
438	+	1,495		5,93o	
439	+	1,223	1,o12	4,643	2,173
44o	+	1,568		3,813	
441	+	2,1oo	1,225	9,o31	4,326
442	+	2,439	o,9oo	7,548	6,443
443	+	o,952		2,43o	
444	+	1,337		7,925	
445	+	1,915		6,7o1	
446	+	1,369		6,426	
447	+	1,298	o,6o4	4,583	1,332
448	+	2,81o	2,o46	16,7o1	1o,458
449	+	1,498	o,942	7,916	6,539
45o	+	1,934	o,558	12,129	3,281

Diagramm 1: Häufigkeitsverteilung der Dehydroepiandrosteron-Konzentration
n = 279 (100 %) vor Therapie

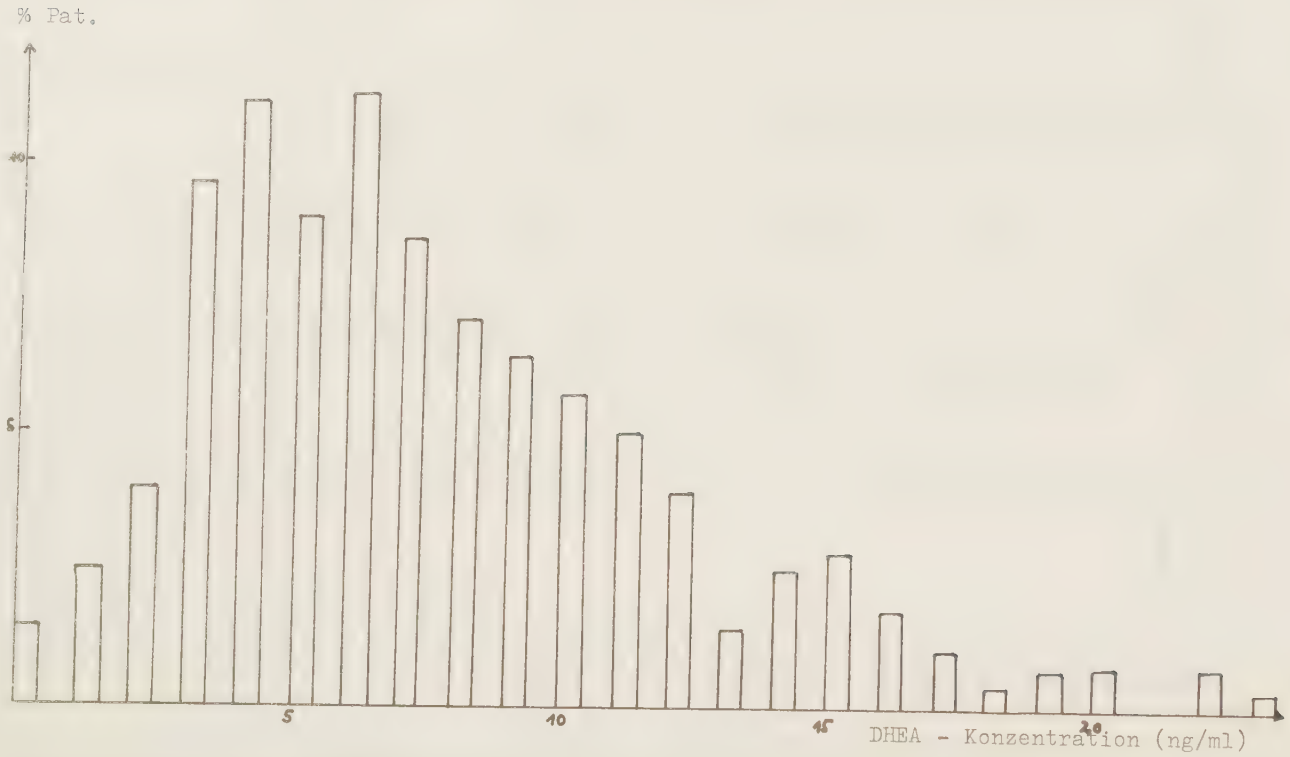
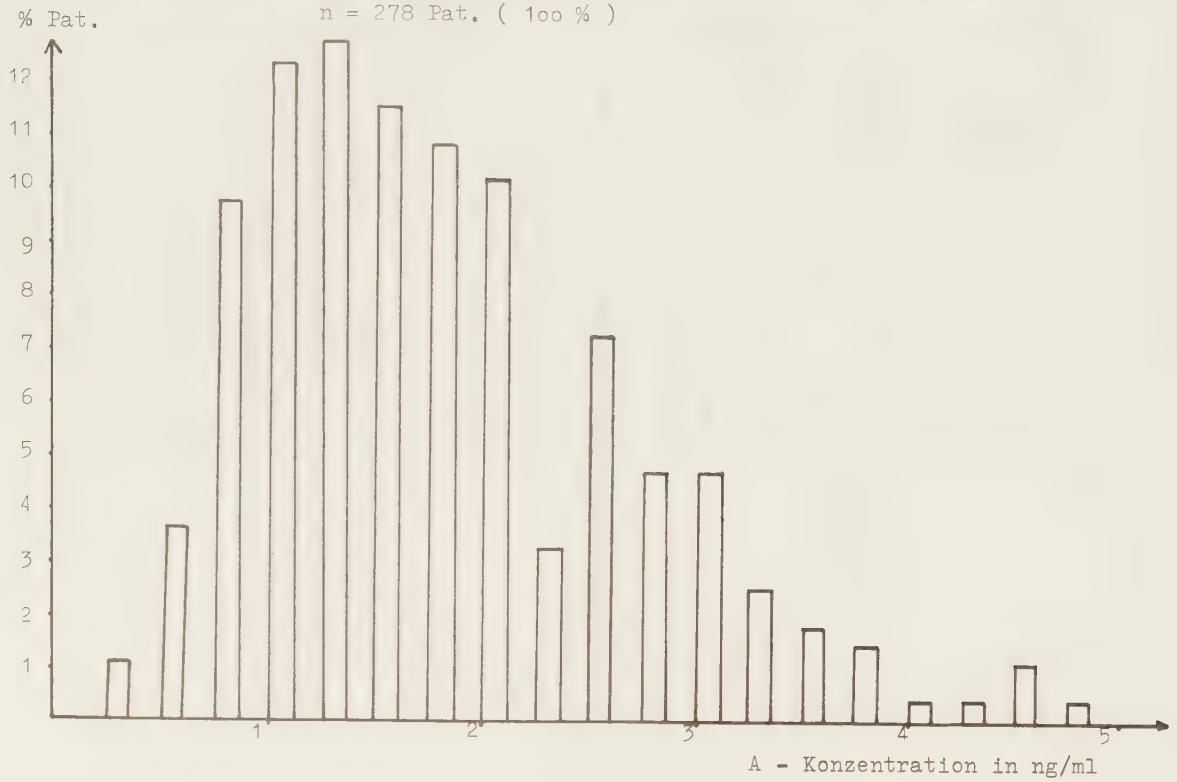


Diagramm 3: [illegible] der Aldosteron-Konzentration



b) Statistik der Einzelbestimmungen

Vor Therapie:	Dehydroepiandrosteron n = 279	Androstendion n = 278
Mittelwert	8,1695 ng/ml	1,9o77 ng/ml
Stand. Abweich.	± 4,9o47 ng/ml	± o,9474 ng/ml
Minimum	2,8658 ng/ml	o,242o ng/ml
Maximum	3o,924o ng/ml	5,975o ng/ml

Nach Therapie:	Dehydroepiandrosteron n = 69	Androstendion n = 69
Mittelwert	6,1575 ng/ml	1,6117 ng/ml
Stand. Abweich.	± 4,1863 ng/ml	± 1,1868 ng/ml
Minimum	1,263o ng/ml	o,271o ng/ml
Maximum	17,175o	2,31oo ng/ml

Die Mittelwerte dieser 69 behandelten Patientinnen betrugen vor Therapie:

	Dehydroepiandrosteron n = 69	Androstendion n = 69
Mittelwert	8,29o1 ng/ml	1,894o ng/ml
Stand. Abweich.	± 4,5631 ng/ml	± o,934o ng/ml

Die statistischen Berechnungen der vorliegenden Ergebnisse wurden mit dem Student's-Test durchgeführt. Bei Vergleich der Ergebnisse vor und nach Therapie bestand sowohl für DHEA wie auch für A keine Signifikanz ($p \geq 5\ \%$).

c) Gekreuzte Häufigkeiten

Es wird untersucht, ob zwischen dem klinischen Bild des Hirsutismus und der Konzentration von DHEA und A im peripheren Plasma ein statistischer Zusammenhang besteht. Zuvor werden jeweils die einfachen Häufigkeiten und die Gradeinteilung des Hirsutismus angegeben.

Punkt 11 - 14: Hirsutismuslokalisation

Punkt 11: Gesichtsbehaarung

Von 3o8 erfaßten Patientinnen hatten

keine Gesichtsbehaarung	55 Pat.	(17,9 %)	Grad 0
nur Oberlippe behaart	84 "	(27,3 %)	" I
Oberlippe und Wangen	87 "	(28,2 %)	" II
Oberlippe, Kinn, Hals	57 "	(18,5 %)	" III
Oberlippe, Wange, Kinn, Hals	25 "	(8,1 %)	" IV

Bei 278 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration gemessen und mit dem Grad der Gesichtsbehaarung verglichen.

DHEA - Konzentration zu Grad der Gesichtsbehaarung

n = 27[illegible] Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	45 (16,8 %)	7,149 ± 4,321	n.s.
I	76 (28,4 %)	7,61o ± 4,423	n.s.
II	73 (27,2 %)	9,o42 ± 4,85o	n.s.
III	52 (19,3 %)	8,468 ± 6,323	n.s.
IV	22 (8,3 %)	8,711 ± 5,721	n.s.

A - Konzentration zu Grad der Gesichtsbehaarung n = 258 Pat.

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	44 (17,1 %)	1,735 ± o,845	n.s.
I	69 (26,4 %)	2,o62 ± o,939	n.s.
II	74 (28,3 %)	2,o65 ± 1,o8o	n.s.
III	52 (2o,2 %)	1,823 ± o,736	n.s.
IV	21 (8,o %)	2,o92 ± 1,134	n.s.

Diagramm 3
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf den Grad der Gesichtsbehaarung n = 278 Pat. (1oo %)

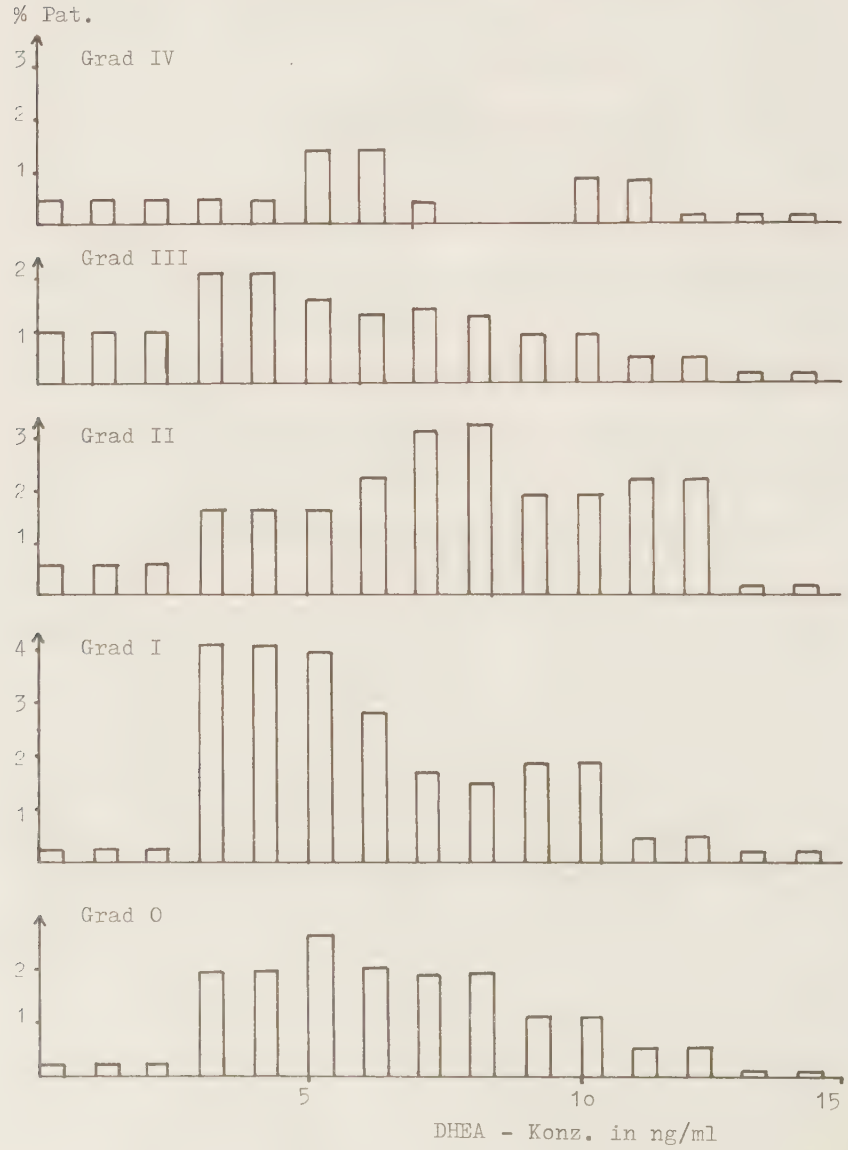
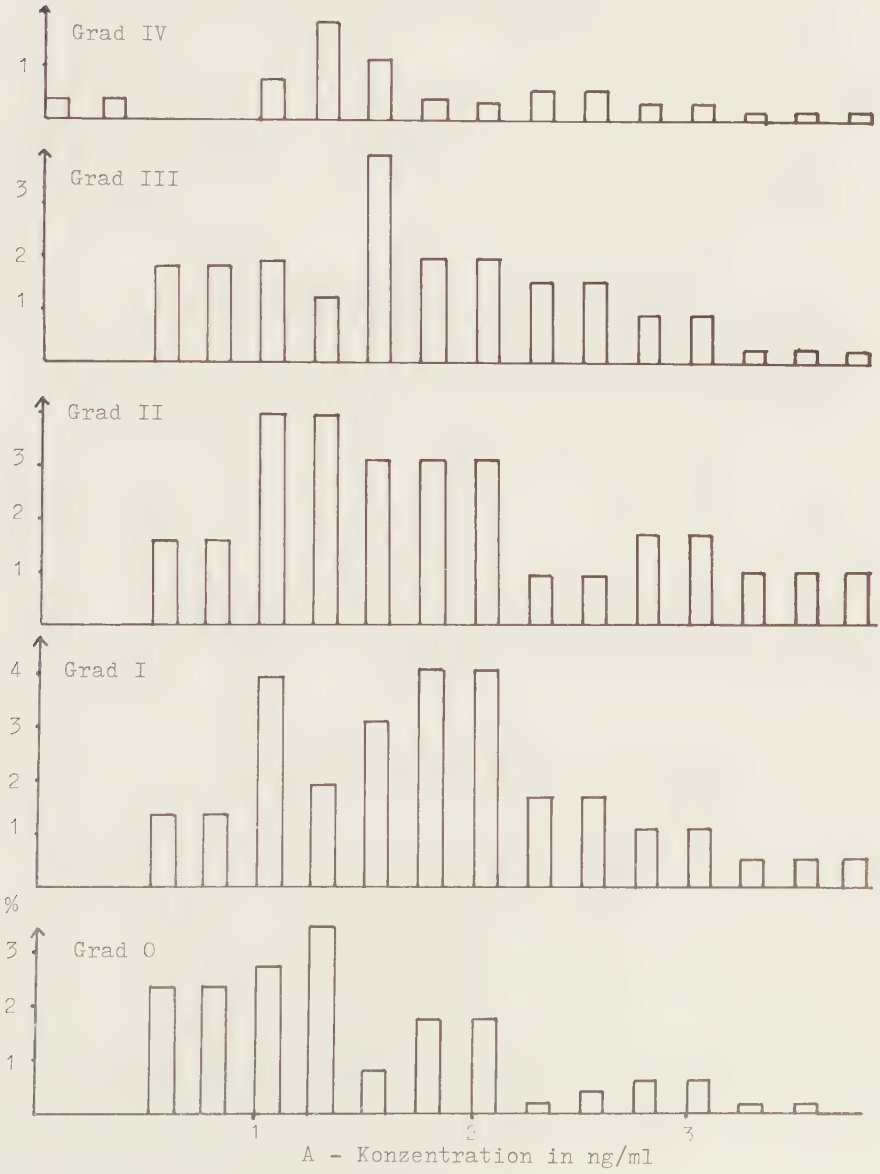


Diagramm 4
Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf den Grad der Gesichtsbehaarung n = 258 Pat. (1oo %)



Punkt 12: Thoraxbehaarung

Von 3o7 erfaßten Patientinnen hatten

keine Thoraxbehaarung	116 Pat.	(37,8 %)	Grad O
Sternum behaart	6 "	(2,o %)	" I
Brust und Mamillen	69 "	(22,5 %)	" II
Sternum, Brust, Mamillen	114 "	(37,1 %)	" III
Sternum, Brust, Mamillen, Rücken	2 "	(o,6 %)	" IV

Bei 267 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. 259 Patientinnen die A - Konzentration mit dem Grad der Thoraxbehaarung verglichen.

DHEA - Konzentration zu Grad der Thoraxbehaarung
n = 267 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	99 (37,1 %)	7,235 ± 5,32o	n.s.
I	5 (1,8 %)	6,587 ± 3,125	n.s.
II	64 (24,1 %)	7,597 ± 5,o8o	n.s.
III	97 (36,3 %)	9,254 ± 5,677	n.s.
IV	2 (o,7 %)	o,85o	n.s.

A - Konzentration zu Grad der Thoraxbehaarung
n = 259 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	94 (36,3 %)	1,763 ± o,785	n.s.
I	5 (1,8 %)	1,954 ± o,632	n.s.
II	64 (24,7 %)	1,855 ± o,771	n.s.
III	94 (36,4 %)	1,99o ± 1,o68	n.s.
IV	2 (o,8 %)	1,125	n.s.

Diagramm 5
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf den Grad der Thoraxbehaarung n = 265 Pat. (1oo %)

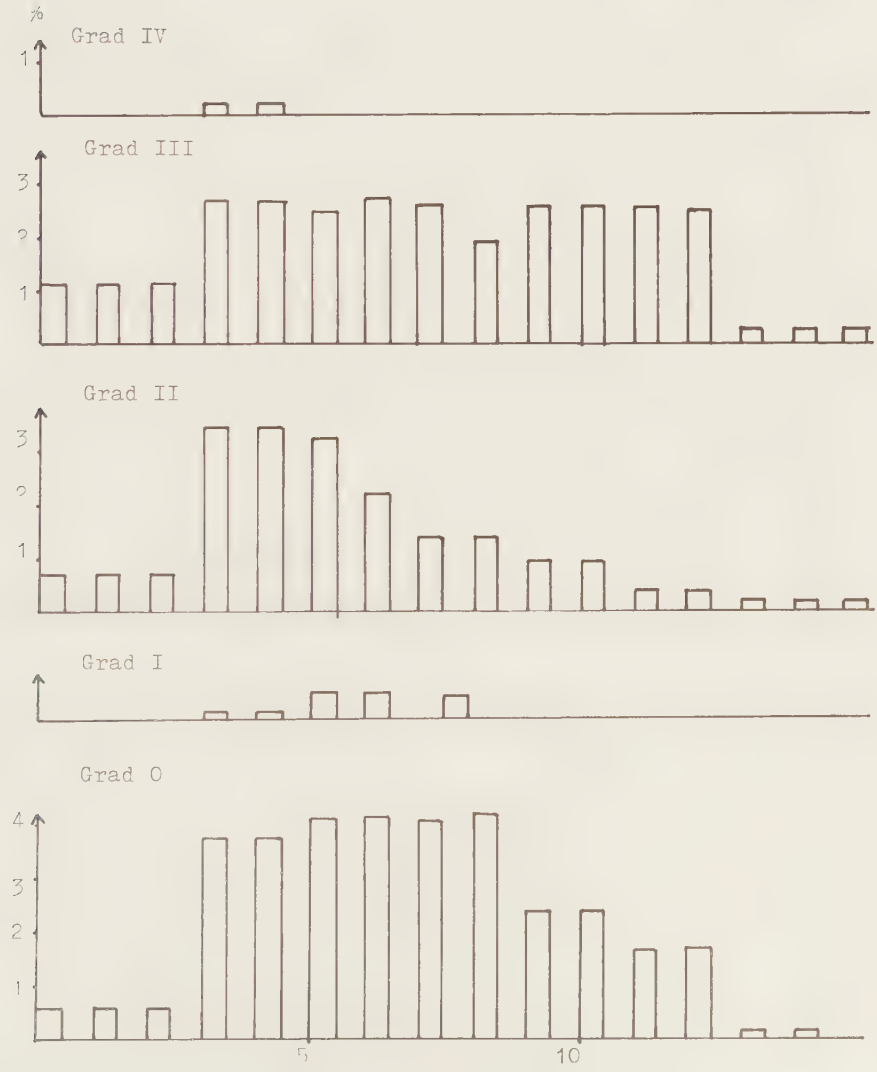
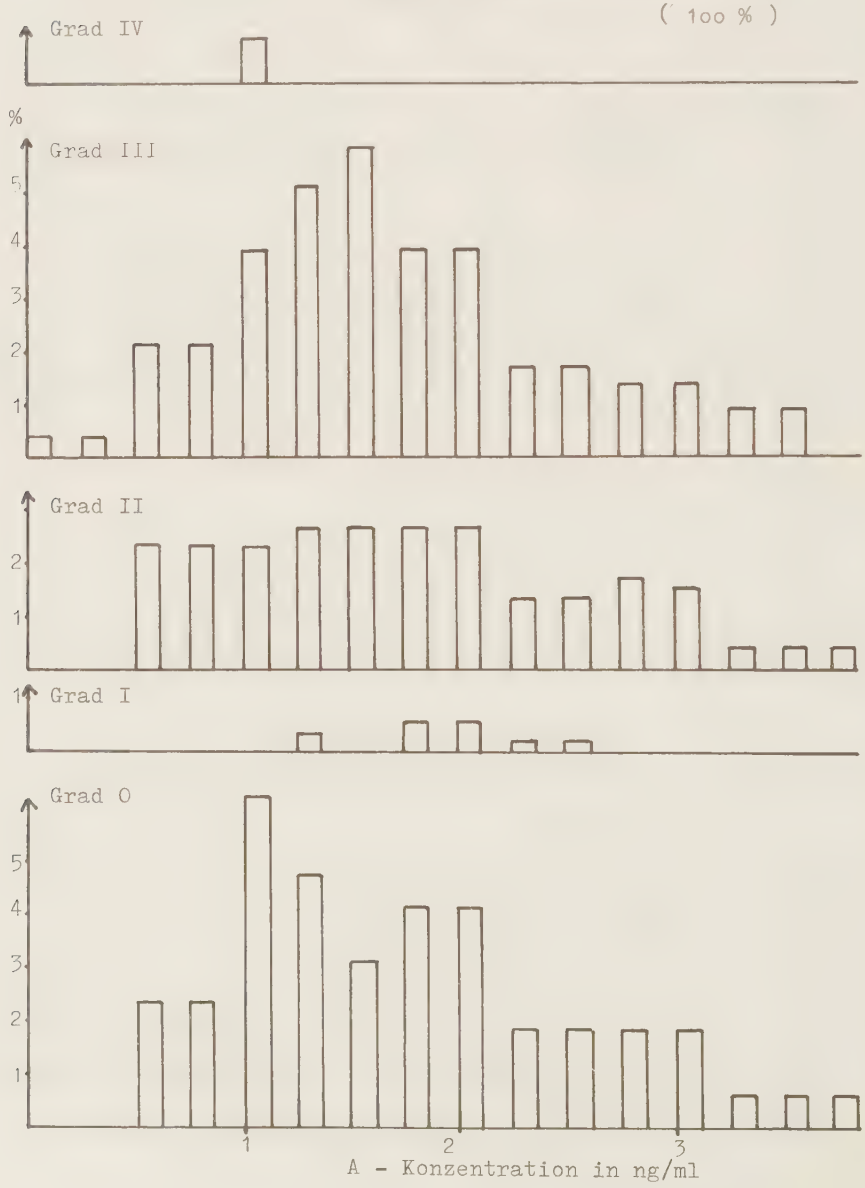


Diagramm 6

Häufigkeitsverteilung der Androstendion - Konzentration bezogen auf den Grad der Thoraxbehaarung n = 259 Pat.



Punkt 13: Schambehaarung

Von 31o erfaßten Patientinnen war

Behaarung normal	49 (15,8 %)	Grad O
Linea alba leicht behaart	23 (7,4 %)	Grad I
Linea alba stark behaart	211 (68,1 %)	Grad II
Linea alba und Regio umbilicalis leicht behaart	8 (2,6 %)	Grad III
Linea alba und Regio umbilicalis stark behaart	19 (6,1 %)	Grad IV

Bei 27o Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 262 Patientinnen die A - Konzentration mit dem Grad der Schambehaarung verglichen.

DHEA - Konzentration zu Grad der Schambehaarung
n = 27o Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	44 (16,2 %)	6,498 ± 4,315	n.s.
I	19 (7,o %)	6,81o ± 3,5o5	n.s.
II	182 (67,6 %)	8,535 ± 5,247	n.s.
III	8 (3,o %)	8,932 ± 5,716	n.s.
IV	17 (6,2 %)	8,o98 ± 5,556	n.s.

A - Konzentration zu Grad der Schambehaarung
n = 262 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	44 (16,7 %)	1,563 ± o,868	n.s.
I	19 (7,2 %)	1,821 ± o,863	n.s.
II	174 (66,6 %)	2,o17 ± o,978	n.s.
III	8 (3,1 %)	1,569 ± o,437	n.s.
IV	17 (6,4 %)	1,744 ± 1,o34	n.s.

Diagramm 7
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf den Grad der Schambehaarung n = 27o Pat. (1oo %)

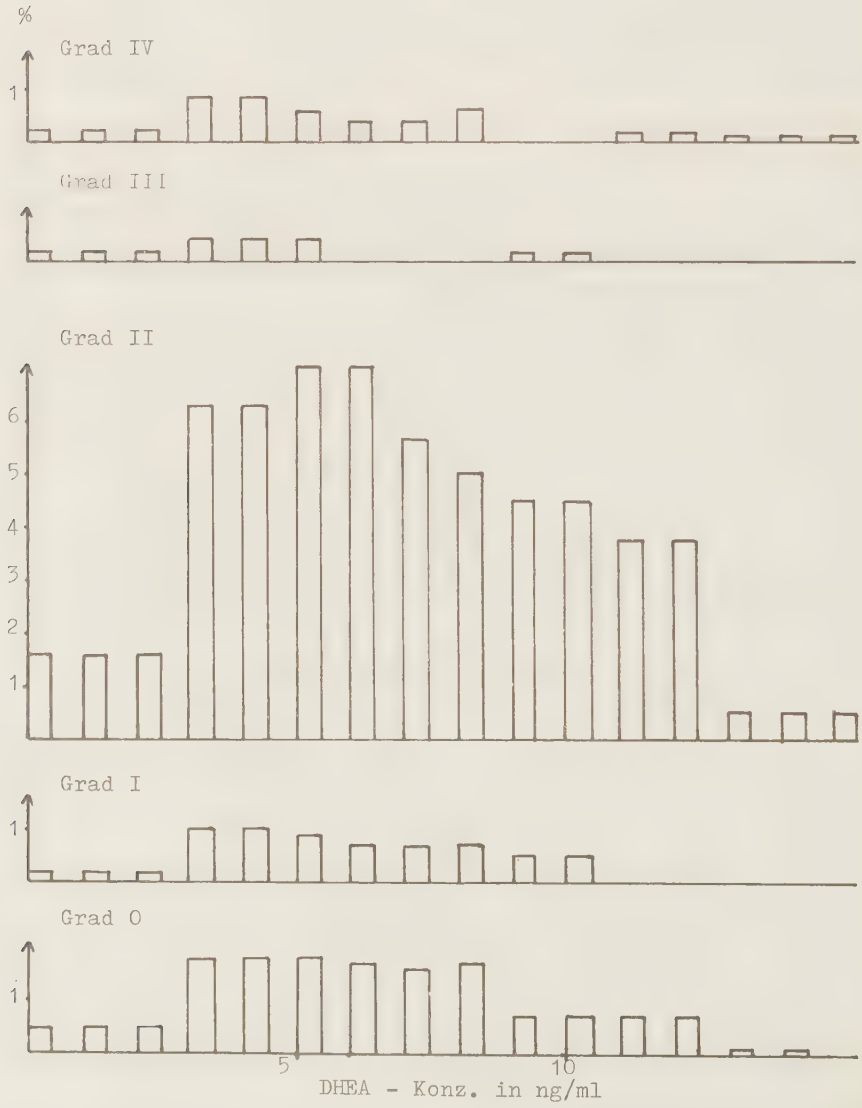
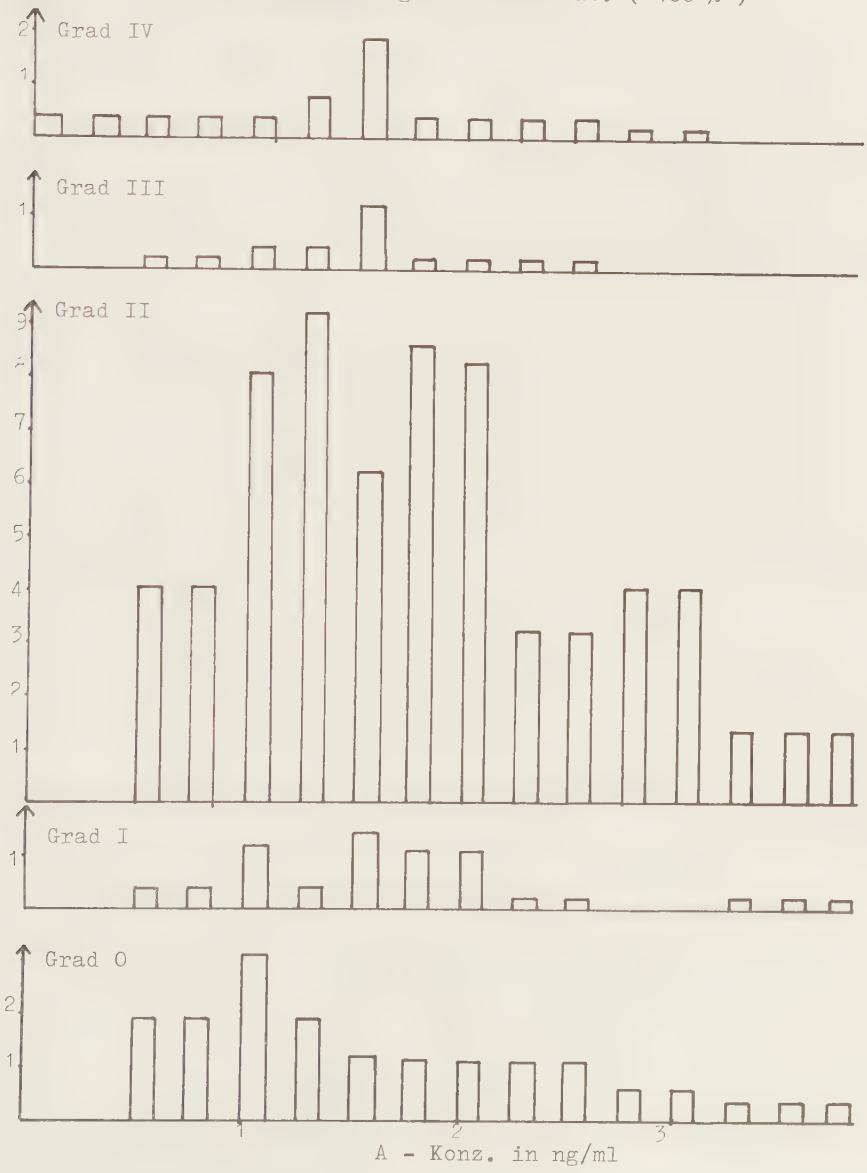


Diagramm 8

Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf den Grad der Schambehaarung n = 262 Pat. (1oo %)



Punkt 14: Beinbehaarung

Von 31o erfaßten Patientinnen waren die Beine

normal behaart	4o Pat.	(12,9 %)	Grad 0
nur Oberschenkelinnenseite	6o "	(19,3 %)	Grad I
gesamter Oberschenkel	16 "	(5,2 %)	Grad II
nur Unterschenkel behaart	7 "	(2,3 %)	Grad III
Oberschenkelinnenseite und Unterschenkel	15o "	(48,4 %)	Grad IV
gesamter Oberschenkel und Unterschenkel	37 "	(11,9 %)	Grad V

Bei 27o Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 262 Patientinnen die A - Konzentration gemessen und mit dem Grad der Behaarung verglichen.

DHEA - Konzentration zu Grad der Beinbehaarung
n = 27o Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	34 (12,6 %)	7,136 ± 5,538	n.s.
I	47 (17,5 %)	8,196 ± 5,546	n.s.
II	14 (5,2 %)	8,132 ± 4,399	n.s.
III	6 (2,2 %)	4,628 ± 2,189	n.s
IV	138 (51,o %)	8,66o ± 5,112	n.s.
V	31 (11,5 %)	7,443 ± 4,425	n.s.

A - Konzentration zu Grad der Beinbehaarung
n = 262 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	34 (13,o %)	1,731 ± 1,o6o	n.s.
I	48 (18,3 %)	2,o73 ± 1,o54	n.s.
II	12 (4,6 %)	2,259 ± 1,663	n.s.
III	5 (1,9 %)	1,936 ± 1,682	n.s.
IV	134 (51,2 %)	1,823 ± o,782	n.s.
V	29 (11,o %)	2,145 ± 1,o9o	n.s.

Diagramm 9
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf den Grad der Beinbehaarung n = 27o Pat. (1oo %)

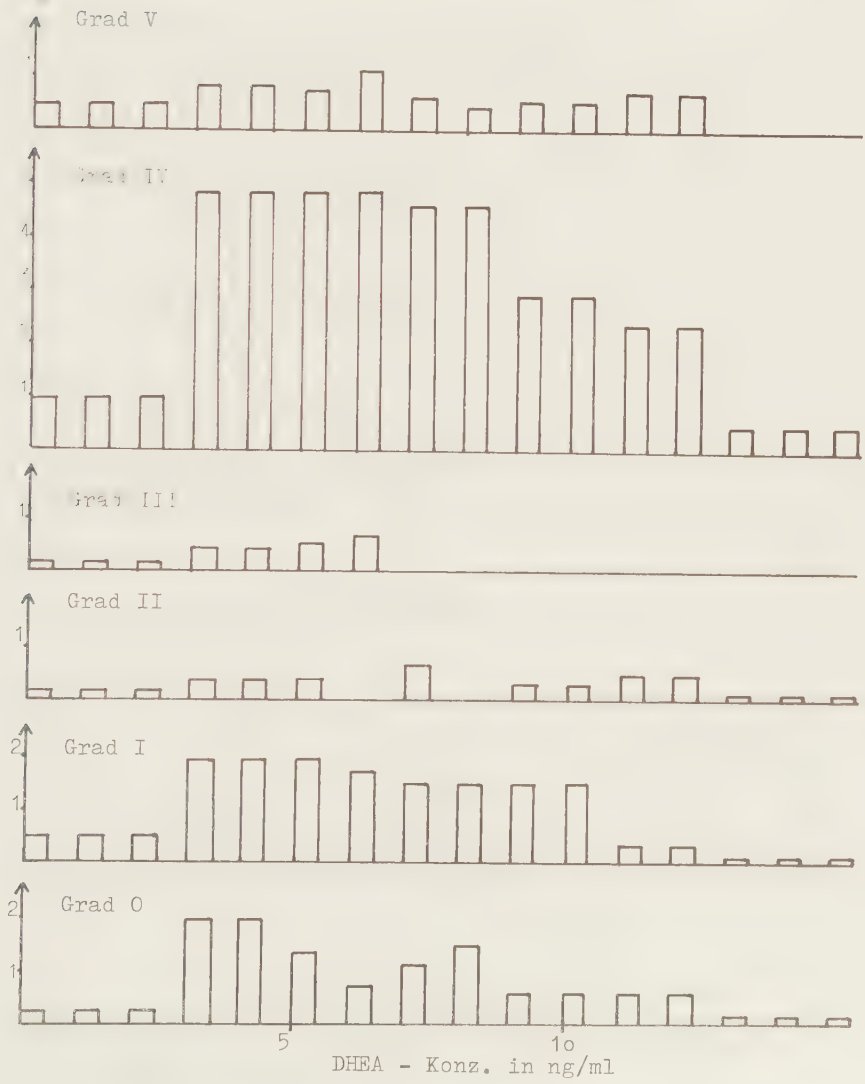
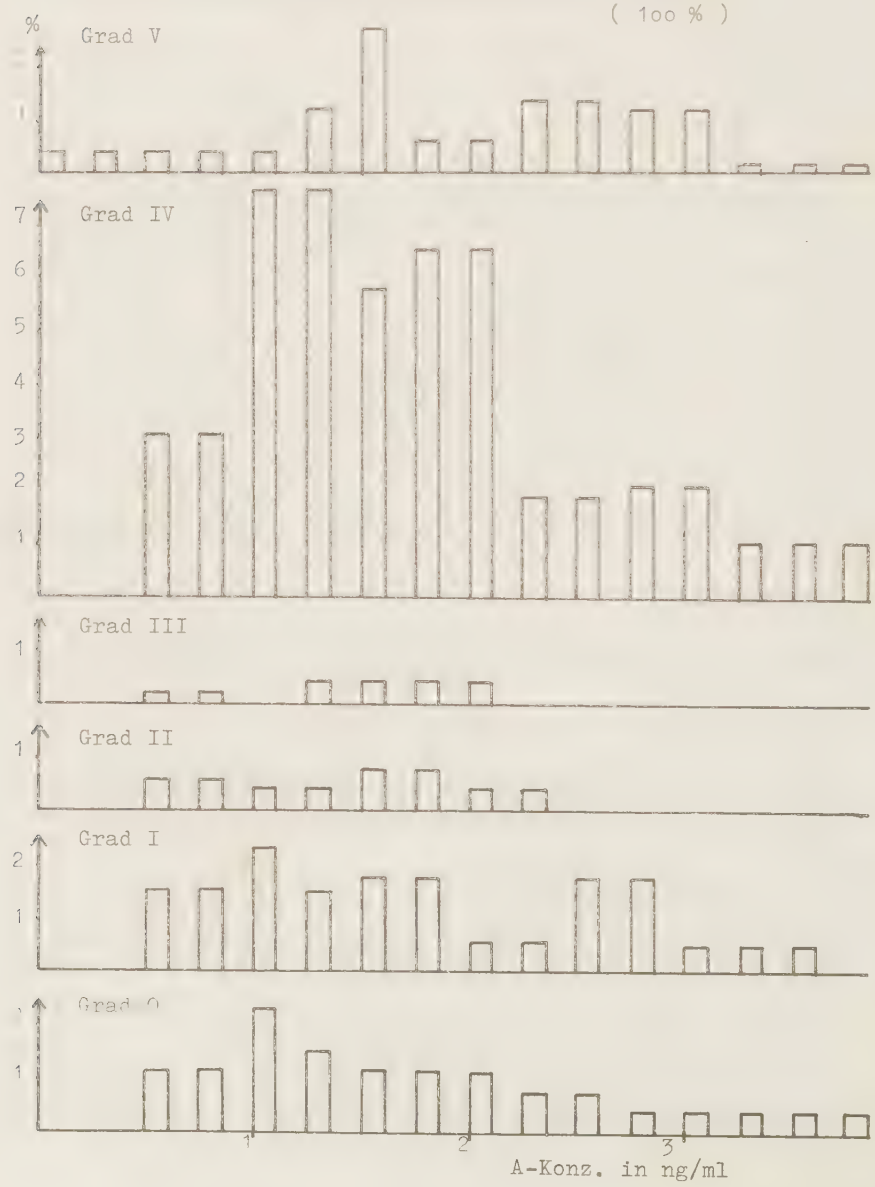


Diagramm 1o

Häufigkeitsverteilung der Androstendion - Konzentration bezogen auf den Grad der Beinbehaarung n = 262 Pat.



Punkt 11 - 14: Hirsutismusgrad

Die Stärke des Hirsutismus wird in drei Schweregrade eingeteilt. Dazu wird die Bewertung der Gesichts-, Thorax-, Scham- und Beinbehaarung addiert zum Grad des Hirsutismus in einem Punktsystem von 1-28.

1 - 4 Punkte: Grad I (leichter Hirsutismus)
5 - 12 " : " II (mittelgradiger Hirsutismus)
13 - 28 " : " III (ausgeprägter Hirsutismus)

Bei 278 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 27o Patientinnen die A - Konzentration gemessen und mit dem Grad des Hirsutismus verglichen.

DHEA - Konzentration zum Grad des Hirsutismus
n = 278 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	21 (7,6 %)	6,945 ± 4,41o	n.s.
I	24 (8,6 %)	7,o77 ± 4,214	n.s.
II	131 (47,1 %)	7,798 ± 4,5oo	n.s.
III	1o2 (36,7 %)	9,o54 ± 5,689	n.s.

A - Konzentration zu Grad des Hirsutismus
n = 27o Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	21 (7,8 %)	1,658 ± o,826	n.s.
I	24 (8,9 %)	1,847 ± o,831	n.s.
II	124 (45,9 %)	1,975 ± 1,o24	n.s.
III	1o1 (37,4 %)	1,93o ± o,879	n.s.

Diagramm 11
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration verglichen mit dem Hirsutismusgrad n = 278 Pat. (1oo %)

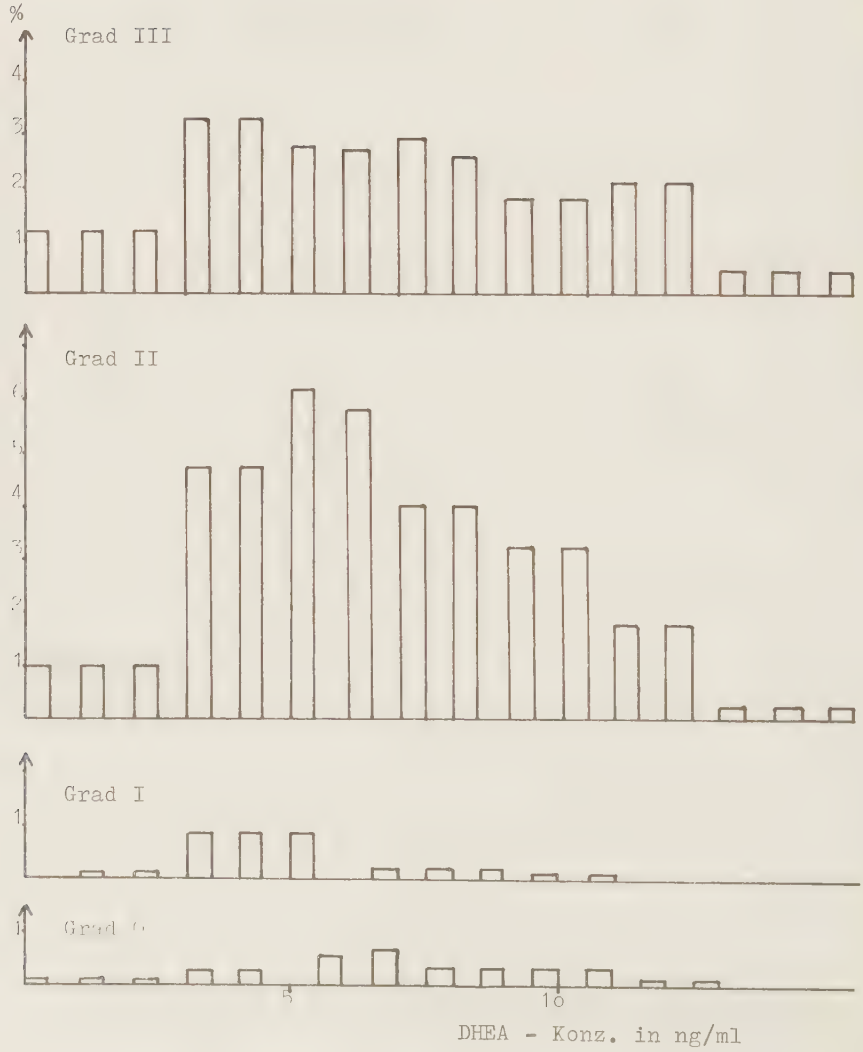
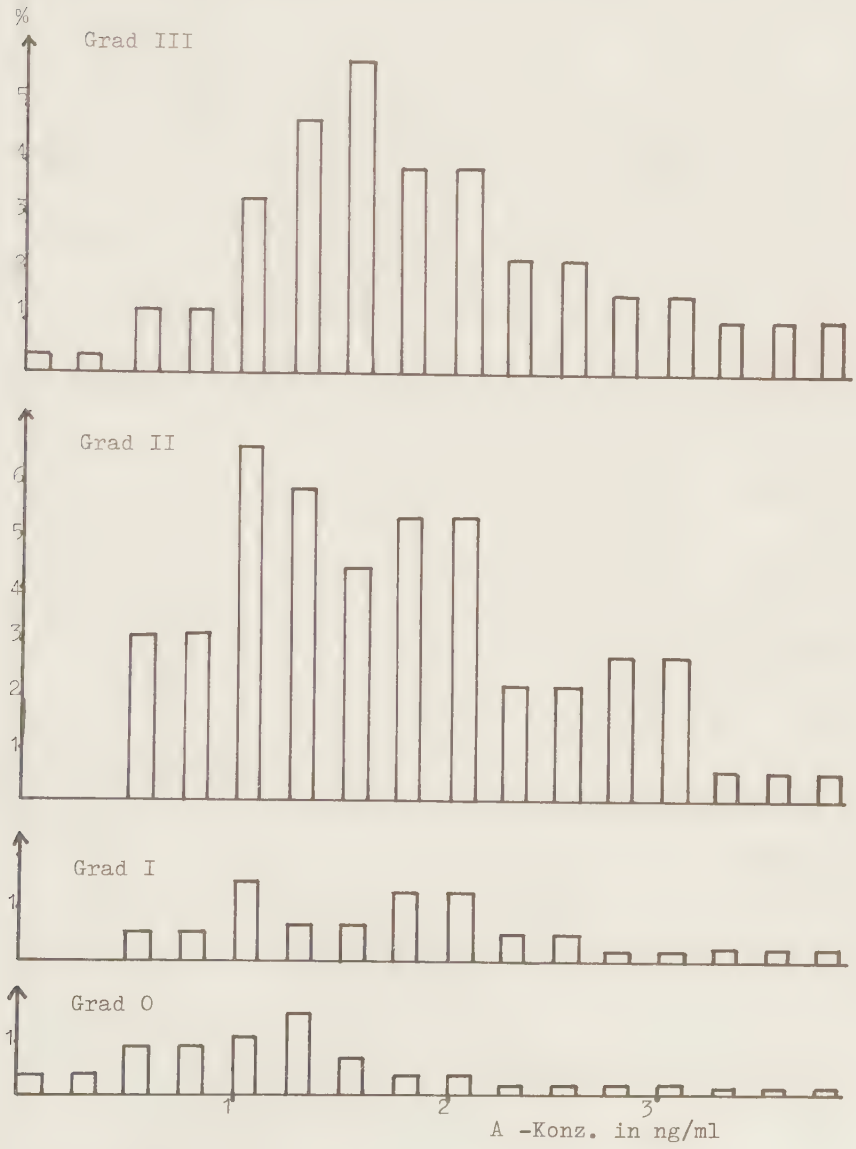


Diagramm 12
Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf den Hirsutismusgrad n = 27o Pat. (1oo %)



Androgenizitätsgrad

Unter dem Androgenizitätsgrad ist eine vier Schweregrade umfassende Einteilung zu verstehen, die einem Punktesystem entsprechend nach folgenden Symptomen berechnet wird: Alopezie 1 - 7 Punkte, Hirsutismus 1 - 28 Punkte, Akne 1 - 7 Punkte und 17-Ketosteroide 1 - 9 Punkte. Addiert man für obengenannte Symptome die Bewertungen, so erhält man je nach Schweregrad 0 - 51 Punkte. Dabei sind:

0 - 2 Punkte: normale Androgenizität Grad I
3 - 8 " : schwach erhöhte Androgenizität Grad II
9 - 19 " : erhöhte Androgenizität Grad III
20 - 51 " : stark erhöhte Androgenizität Grad IV

Bei 278 der Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 27o der Patientinnen die A - Konzentration gemessen und mit dem Androgenizitätsgrad verglichen.

DHEA - Konzentration zu Androgenizitätsgrad
n = 278 (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
I	8 (3,o %)	6,385 ± 2,693	n.s.
II	34 (11,7 %)	7,7o1 ± 3,963	n.s.
III	169 (61,o %)	7,744 ± 4,591	n.s.
IV	67 (24,3 %)	9,697 ± 5,949	n.s.

A - Konzentration zu Androgenizitätsgrad n = 27o Pat. (1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
I	8 (3,o %)	1,335 ± o,666	n.s.
II	34 (12,6 %)	1,745 ± o,9o8	n.s.
III	162 (6o,o %)	1,967 ± o,993	n.s.
IV	66 (24,4 %)	1,9o9 ± o,859	n.s.

Diagramm 13
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf den Androgenizitätsgrad . n = 278 Pat. (1oo %)

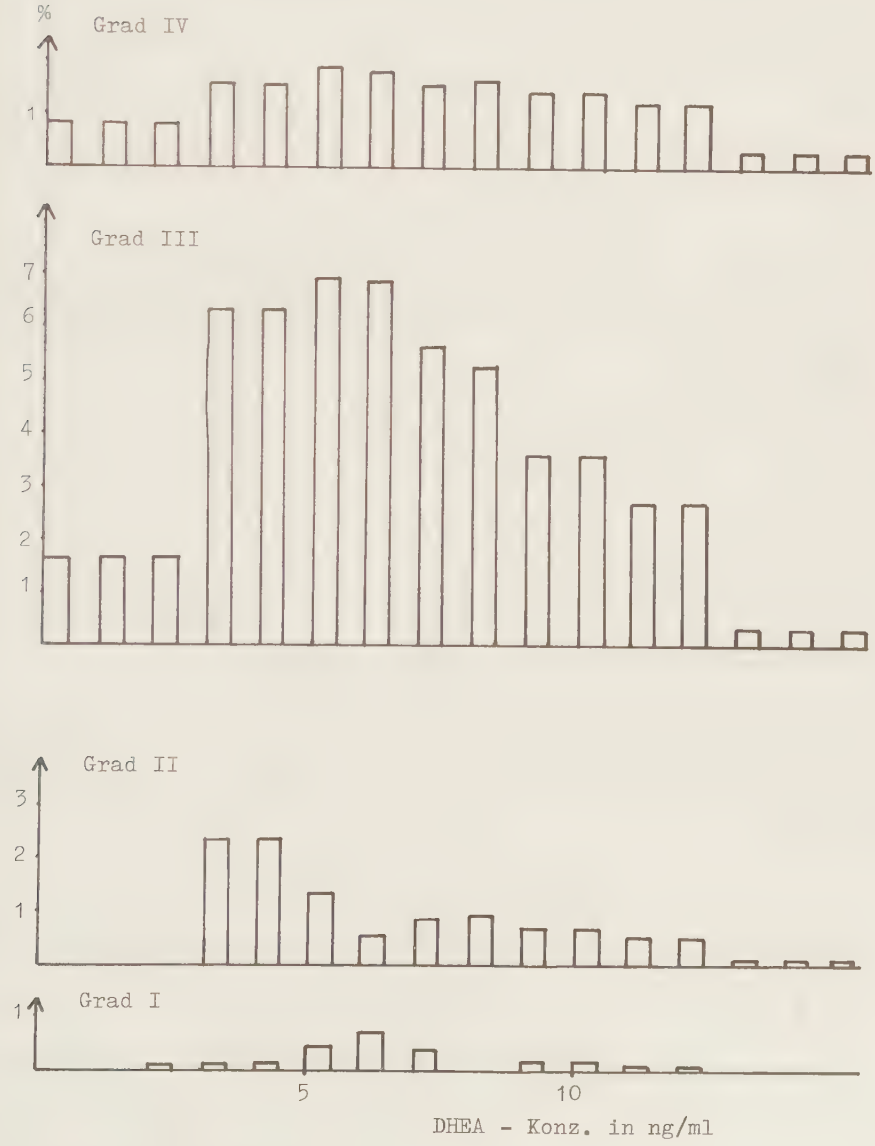
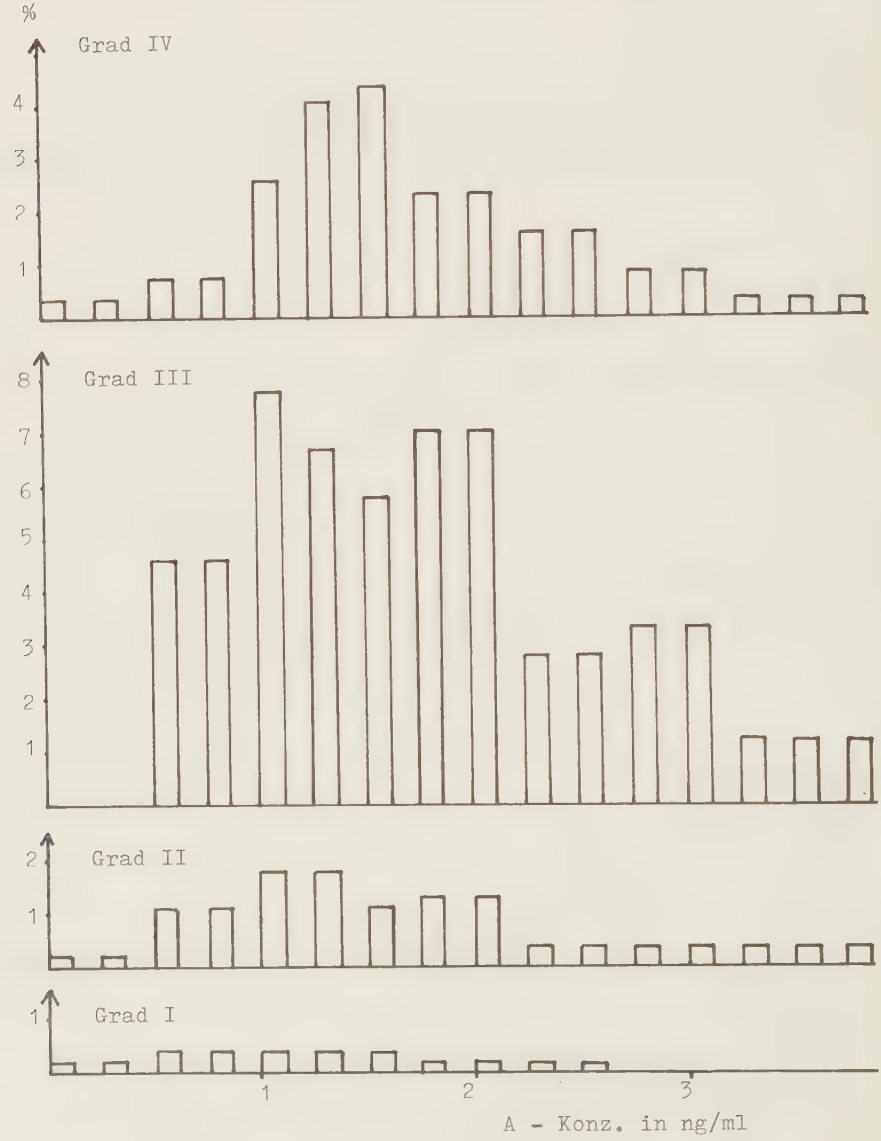


Diagramm 14
Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf den Androgenizitätsgrad n = 27o Pat. (1oo %)



Punkt 44: 17-Ketosteroide

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im 24 Stunden Urin erfolgte auf chemischem Wege nach der Methode von Zimmermann (Zimmermann-Chromogene). Untersucht werden die Zusammenhänge zwischen den 17-Ketosteroiden und der Konzentration des DHEA und A. Dazu werden die 17-Ketosteroidkonzentrationen in 5 Bereiche eingeteilt.

Gesamtzahl der erfaßten Patientinnen: 299 (1oo %)

unter	6 mg/24h	bei	8 Pat.	(2,7 %)	I
6 - 11	mg/24h	bei	86 "	(28,8 %)	II
12 - 15	mg/24h	bei	114 "	(38,1 %)	III
16 - 25	mg/24h	bei	84 "	(28,1 %)	IV
über	25 mg/24h	bei	7 "	(2,3 %)	V

Bei 259 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei bei 25o Patientinnen die A - Konzentration gemessen und mit der Konzentration der 17-Ketosteroide verglichen.

DHEA - Konzentration zu 17-Ketosteroide
n = 259 (1oo %)

Bereich	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifik.
I	7 (2,7 %)	7,798 ± 2,64o	n.s.
II	77 (29,8 %)	7,4o1 ± 5,153	n.s.
III	97 (37,4 %)	7,566 ± 3,911	n.s.
IV	73 (28,2 %)	7,682 ± 4,452	n.s.
V	5 (1,9 %)	7,816 ± 5,21o	n.s.

A - Konzentration zu 17-Ketosteroide
n = 25o Patientinnen (1oo %)

Bereich	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
I	7 (2,8 %)	1,693 ± 1,o66	n.s.
II	74 (29,6 %)	1,722 ± o,775	n.s.
III	92 (36,8 %)	2,o31 ± 1,oo1	n.s.
IV	72 (28,8 %)	1,712 ± 1,1o2	n.s.
V	5 (2,o %)	2,325 ± o,812	n.s.

Diagramm 15
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Konzentration der 17-Ketosteroide
n = 259 Pat. (1oo %)

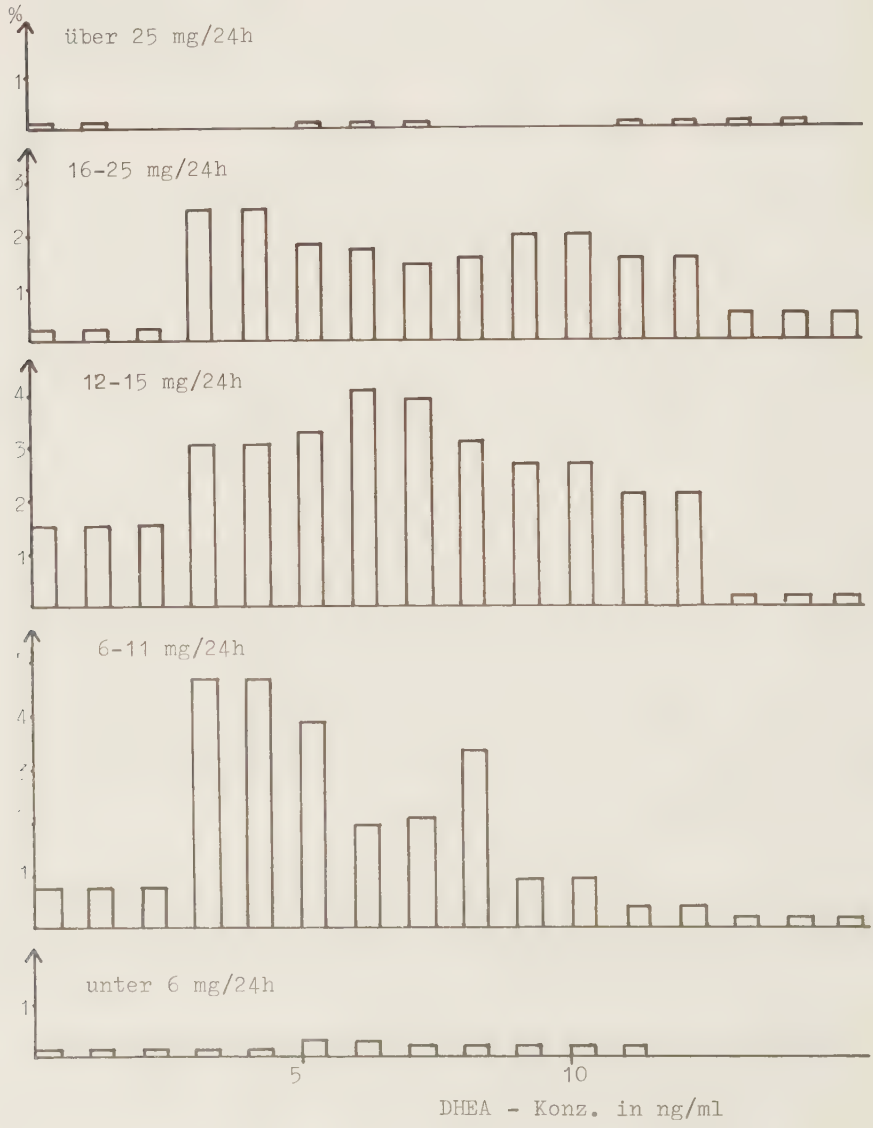
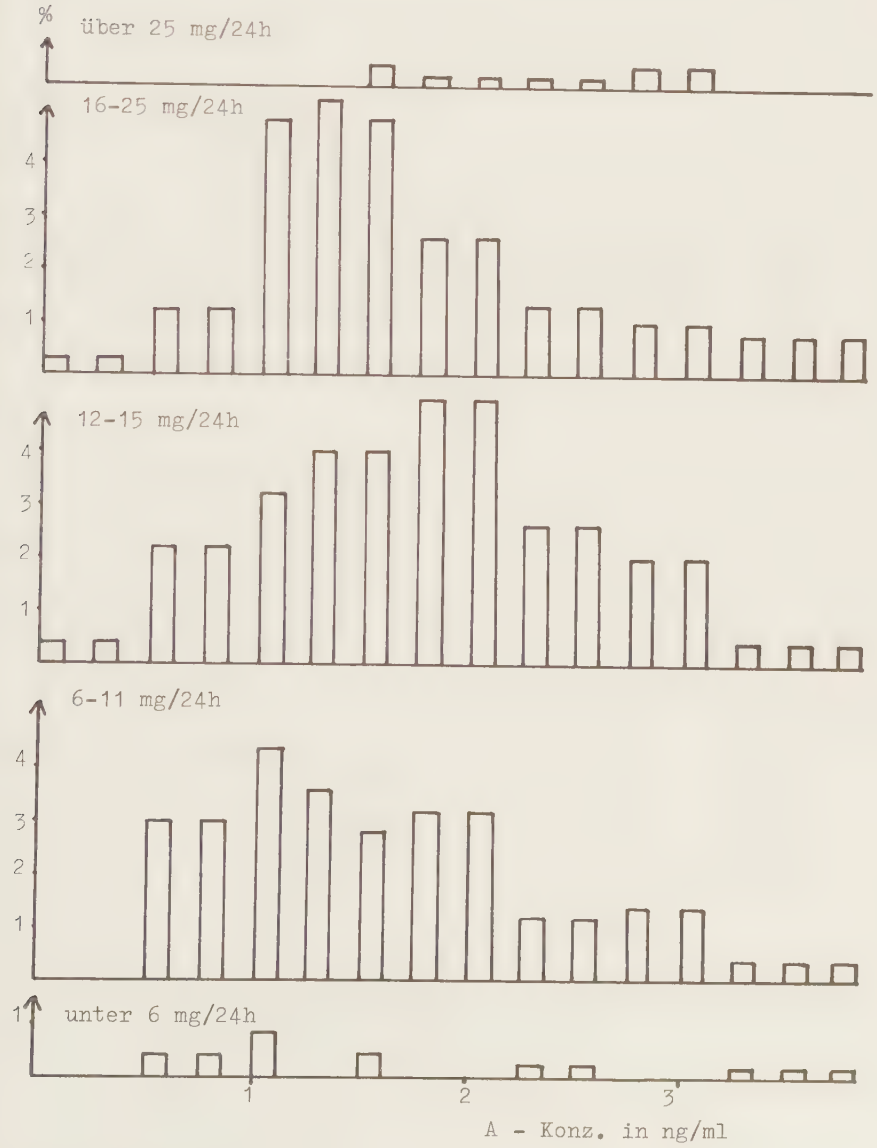


Diagramm 16
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Konzentration der 17-Ketosteroide n = 259 Pat. (100%)



Punkt 47: Diagnose

Bei 311 erfaßten Patientinnen (1oo %) wurden folgende Diagnosen gestellt:

kein Hirsutismus	14 Pat.	(4,5 %)
idiopathisch-konstitutionell	129 "	(41,5 %)
iatrogen	3 "	(1,o %)
adrenal	1o9 "	(35,o %)
polycystische Ovarien	54 "	(17,4 %)
Ovarialtumor	2 "	(o,6 %)

Bei 256 Patientinnen (1oo %) wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 247 Patientinnen (1oo %) die A - Konzentration gemessen und mit der Diagnose verglichen.

DHEA - Konzentration zu Diagnose
n = 256 Pat. (1oo %)

Diagnose	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifik.
ovariell	45 (17,7 %)	7,98 ± 5,23	n.s.
adrenal	92 (36,1 %)	8,96 ± 5,62	n.s.
idiopath.	119 (46,2 %)	7,71 ± 4,37	n.s.

A - Konzentration zu Diagnose
n = 247 Pat. (1oo %)

Diagnose	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
ovariell	44 (46,2 %)	2,1o ± o,86	n.s.
adrenal	89 (36,o %)	1,98 ± 1,1o	n.s.
idiopath.	114 (46,2 %)	1,83 ± o,85	n.s.

Diagramm 17
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konz. bezogen auf die Diagnose n = 261 Pat. (1oo %)

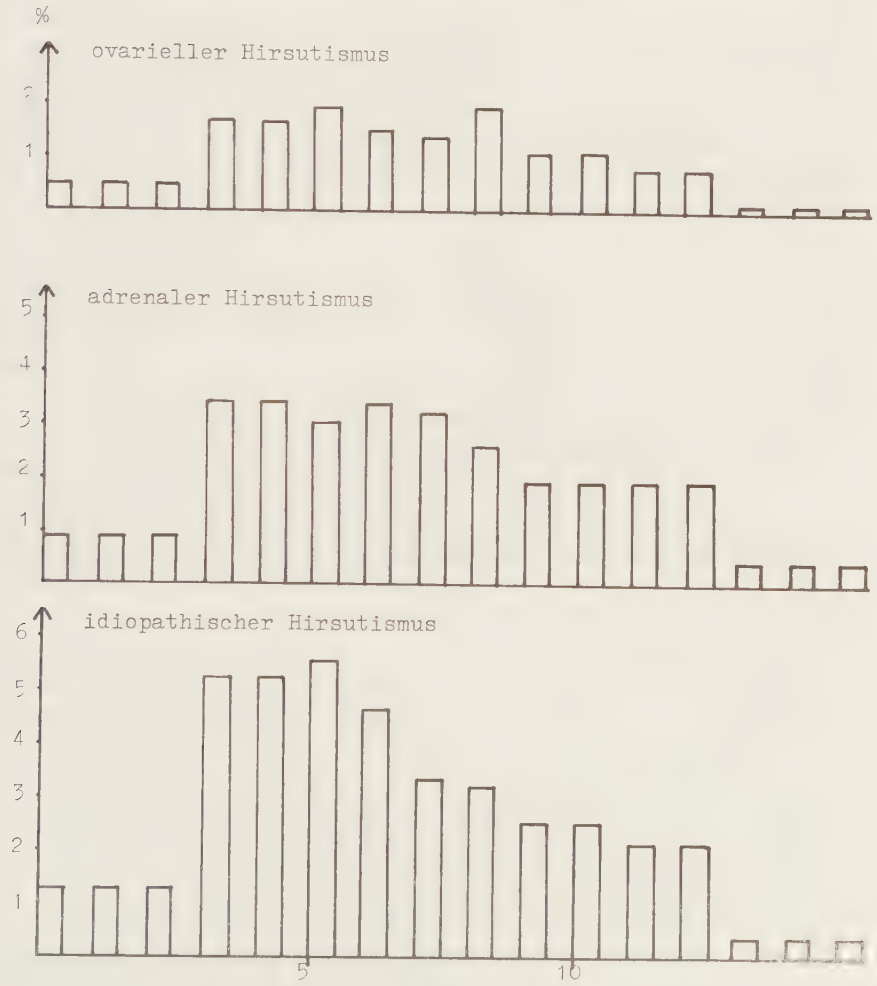
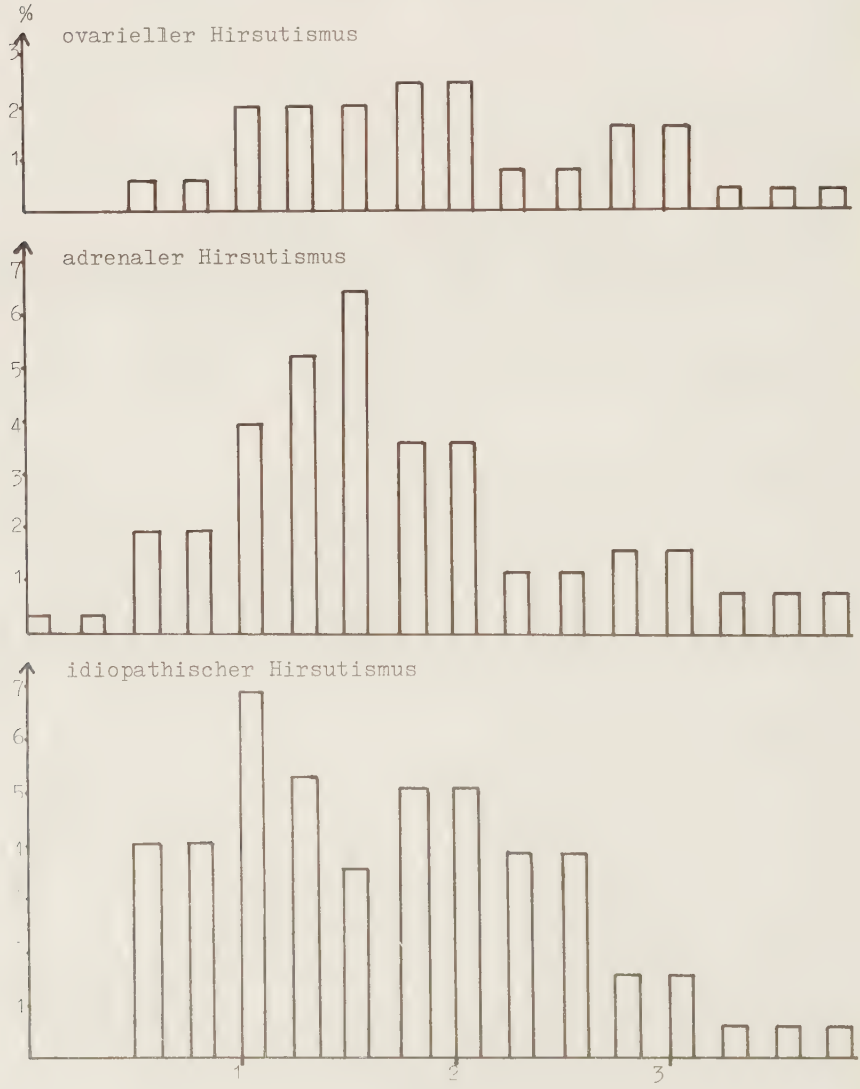


Diagramm 18
Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Diagnose n = 252 Pat. (1oo %)



IV. Diskussion

Im folgenden möchte ich zunächst auf die verwandte Methode eingehen und im weiteren die erziehlten Ergebnisse im Rahmen bisheriger Veröffentlichungen erörtern.

a) Methode

In der Vergangenheit sind zur Messung der Konzentration von DHEA und A im peripheren Plasma die Doppelisotopenmethode (13, 32), die Gaschromatographie, die kompetitive Proteinbindung und der Radioimmunoassay verwandt worden. Unter diesen Methoden eignet sich besonders der Radioimmunoassay zur Bearbeitung großer Probenzahlen und bietet wie die Doppelisotopenmethode die Möglichkeit, DHEA und A in kleinen Plasmamengen spezifisch und präzise zu bestimmen. Die in der Literatur beschriebenen Radioimmunoassays unterscheiden sich in einer Vielzahl methodischer Details, so daß sich für uns daraus die Notwendigkeit ergab, auf die in unserem Laboratorium entwickelten Reagenziensätze und Antiserenchargen zurückzugreifen, boten sie doch den Vorteil, daß die Meßmethode während der ganzen Untersuchung beibehalten werden konnte, insbesondere konnte dadurch die mit jeder neuen Antiserumcharge verbundene Änderung der Spezifität ausgeschaltet werden.
Die verwendeten Antiseren wurden von Friedrich E. et al. entwickelt und sind dort ausführlich beschrieben (27). Bei der Charakterisierung der Antiseren wurde in Anlehnung an die Angaben von Abraham (4) verfahren. Dabei ergaben die Kreuzreaktionsproben die Notwendigkeit zusätzlicher Reinigungsschritte für die spezifische Bestimmung von DHEA und A. Die erforderliche Empfindlichkeit der Meßmethode ebenso wie die Forderungen der Qualitätskontrolle, die für radioimmunologische Meßverfahren insbesondere von Midgley et al. (57) und Abraham (4) formuliert wurden, konnten für beide Radioimmunoassays erfüllt werden.

b) Literaturvergleich der Ergebnisse

Prähormone sind Substanzen, die von endokrinen Drüsen sezerniert werden (11). Sie besitzen selbst entweder nur geringe oder gar keine biologische Potenz, werden aber peripher zu aktiveren Verbindungen umgewandelt. Sie entfalten auf diesem Wege eine bedeutsame biologische Wirkung. Möglicherweise kann diese periphere Umwandlung in allen Organen einschließlich der Zielorgane erfolgen.
Baird et al. (11) schrieben diese Funktion eines Prähormons auch dem A und DHEA zu, die als Vorstufen des T und der Östrogene betrachtet werden. Die periphere Metabolisierung des biologisch wenig aktiven DHEA und A ermöglicht, daß zur Steigerung der Proteinsynthese lokal hohe T Konzentrationen erreicht werden, ohne daß z. B. bei Frauen durch hohe T Spiegel im zirkulierenden Blut die Differenzierung der geschlechtlichen Merkmale überhaupt beeinflußt wird. Die Blutkonzentration bleibt unberührt von lokalen Schwankungen der Hormonumwandlung.
Durch eine große Zahl von in-vivo und in-vitro Untersuchungen wurde die periphere Metabolisierung von Steroidhormonen bestätigt. So erfolgt bei Männern und Frauen eine Umwandlung von Dehydroisoandrosteron in A und T (40). Auch eine gegenseitige Umwandlung von A und T wurde durch in-vivo Versuche nachgewiesen (1,39). Diesen Ergebnissen lag die Analyse des peripheren Blutes und des Urins nach Verabreichung von radioaktiv markierten Steroiden zugrunde. Im Blut wiesen Blaquier et al. (21) eine Metabolisierung von DHEA in A und T nach, sowie die gegenseitige Umwandlung von A und T. Die Untersuchung des Metabolismus von DHEA in der Cervix uteri ergab die Bildung von T vorwiegend durch die Cervix Stromazellen, die Umwandlung und Ablagerung von A vorwiegend in den Endocervicalzellen (31). Untersuchungen von Horton et al. (39) bei Männern und Frauen ergaben eine Umwandlungsrate von A zu T von 14 % und nur 2,8 % des T wurde wieder zu A dehydriert. Horton et al. vermuteten bereits, daß der Hauptort dieser Umwandlung extrasplanchnikal zu suchen sei, was durch die Versuche von Abraham et al. (2)

an ovarektomierten Frauen nachgewiesen wurde. Eine besondere Bedeutung kommt dem Fettgewebe zu, in dem Abraham et al. (2) 33 %, Horton et al. (39) 6o % und Schindler et al. (66) 8,6 - 17,3 % Metabolisierung von A zu T fanden. Weinstein et al. (78) wiesen auf die Bedeutung der Haut als Zielorgan der Hormonwirkung hin, was sich im Östrogeneffekt der Vaginalschleimhaut, in der Reaktion der Haut auf Corticosteroide und in der Stimulierung der Talgdrüsen und Haarfollikel durch Androgene zeigt. Die von ihnen geforderte metabolische Aktivität der Haut wurde durch mehrere Arbeiten bestätigt. Die Umwandlung von Cortisol in Cortison bewies das Vorhandensein von 11-ß-Steroiddehydrogenase (41). Eine Metabolisierung von Progesteron erfolgt durch 3α ol-, 3ßol-, [illegible] (30). DHEA und DHEA-Sulfat wurden in d5- und d4-Androstendiol, d4-Androstendion und T umgewandelt (21,22,31,46). Oertel et al. (60) bewiesen die Umwandlung von DHEA in andere Androgene und Östrogene, indem sie radioaktives DHEA infundierten.

Die Blut-Produktionsrate (BPR), die metabolische clearance rate (MCR), die Konzentration von DHEA, Δ5-Androstenediol, Δ5-Androstenedione und Testosteron im Serum von Frauen mit Hirsutismus wurdem von Kirschner et al. (47) untersucht. Sie fanden, daß der Stoffwechsel von DHEA zu T hauptsächlich über A läuft und nicht über 5-Androstenediol. Bei gesunden Frauen kamen Horton et al. (40) zu gleichen Ergebnissen als sie die Umwandlung von DHEA zu A und T erforschten. Kirschner et al. (47) sowie Bardin et al. (12) fanden bei Frauen mit idopathischem Hirsutismus oder mit polycystischen Ovarien höhere BPR von DHEA, A und T als bei gesunden Frauen. Als Folge daraus ergaben sich auch erhöhte Plasmakonzentrationen von DHEA und A, zumal beide Hormone nicht an das Sexhormone bindende Globulin (SHBG) gebunden werden und Veränderungen der Konzentration des SHBG die MCR von DHEA und A nicht beeinflussen (47).

In unserer Untersuchung differierte die durchschnittliche Konzentration von DHEA und A deutlich von der gesunder Frauen, wie auch Kirschner et al.(48), Abraham et al. (6), Andre et al. (9) und Frölich (28) berichteten.

Nachstehend folgt ein Vergleich von Plasmakonzentration des des DHEA und A aus jüngeren Veröffentlichungen mit meinen Ergebnissen:

Autor	Methode	Frauen Normalwerte ng/ml		Steroid
Abraham et al.(5)	RIA	3,59 ± 1,29		DHEA
Frölich et al.(28)	RIA	7,69 ± 1,09		DHEA
Abraham et al.(5)	RIA	1,15 ± 0,15		A
Frölich et al.(28)	RIA	1,32 ± 0,10		A
Sciarra et al.(71)	RIA	1,00 ± 0,43		A
Rosenfield (65)	CPB	1,23 ± 0,00	Follikelph.	A
		1,59	mitzyklisch	A
		Hirsute Frauen		
Abraham (4)	RIA	9,2		DHEA
Frölich et al.(28)	RIA	6,12 ± 0,74		DHEA
Abraham et al.(5)	RIA	5,19 ± 1,09		DHEA
Rosenfield (65)	CPB	10,95 ± 3,77		DHEA
Rosenfield (65)	CPB	2,94 ± 1,94		A
Abraham et al.(5)	RIA	2,29 ± 0,35		A
Sciarra et al.(71)	RIA	2,01		A
Lipsett et al.(51)	RIA	2,9		A
Eigene Untersuchung:	RIA	8,16 ± 4,9		DHEA
	RIA	1,90 ± 0,94		A

Auffallend an den Ergebnissen ist die große Streubreite der Werte mit einem Minimum von 0,24 ng/ml und einem Maximum von 5,97 ng/ml für A, bzw. 0,18 ng/ml und 30,92 ng/ml für DHEA. Es ist möglich, daß die Fluktuation der Spiegel in 24 Stunden (63) und während des Zyklus (65), sowie die individuellen Konzentrationsunterschiede, wie sie auch Guerrero et al. (35) nachwiesen, in dieser Untersuchung interferierten, bei der Frauen das venöse Blut zu unterschiedlichen Tageszeiten und Zyklusabschnitten abgenommen wurde.

In pathologischer Weise vermehrte Einwirkungen von Androgenen können in jedem Lebensalter der Frau zu Vermännlichung führen. Während stärkere Virilisierung mit Klitorishypertrophie und Vertiefung der Stimme meist Ausdruck erhöhter T Spiegel im Plasma ist, werden in der Mehrzahl der Fälle nur androgenetische Hautaffektionen wie Hirsutismus, Akne und Alopecie beobachtet. Die Vermehrung des Haarwachtums ist nicht durch die Anlage neuer Haare bedingt, sondern durch die Umwandlung des kosmetisch unauffälligen Flaumhaares. Wichtig zur Abgrenzung gegenüber der Hypertrichose, d.h. der allgemeinen Verstärkung der Körperbehaarung, ist, daß für den Hirsutismus bestimmte Prädilektionsstellen typisch sind, die den stark behaarten Körperpartien des Mannes entsprechen (Oberlippe, Kinn, Warzenhöfe der Mammae, Sternum, Innenseite der Oberschenkel). Der stimulierende Effekt der Androgene auf die Sebumproduktion hat nicht nur eine Seborrhoe zur Folge, sondern führt auch bei gleichzeitig bestehender Hyperkeratose über die Verstopfung der Haarfollikelmündung mit Rückstau von Sebum über eine Sekundärinfektion zu Akne. Als weiterer Effekt einer vermehrten Androgenwirkung ist eine Hemmung des Kopfhaarwachstums zu nennen mit Zurückweichen der Stirnhaargrenze (Alopezia androgenetica).
Um dies nachzuprüfen, verglich ich die DHEA- und A-Konzentration im Plasma mit dem Hirsutismusgrad der verschiedenen Körperpartien und dem totalen Androgenizitätsgrad, in den außer dem Hirsutismus die Akne, die Alopezie und die 17-Ketosteroide eingehen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl der DHEA Konzentrationen als auch der A Konzentration bezogen auf den Grad der Gesichts-, Thorax-, Scham- und Beinbehaarung. Vielfach war kein bzw. kein konstanter Anstieg der Plasmahormonspiegel bei Zunahme der Behaarung zu beobachten. Lediglich eine Tendenz zu steigenden DHEA- und A-Konzentrationen ging parallel zur Zunahme der gesamten Körperbehaarung (Hirsutismusstärke). Schließlich ergab der Vergleich der totalen Androgenizität mit den DHEA- und A Konzentrationen für DHEA nur eine geringe Zunahme bzw. für A einen Abfall der Konzentration zwischen Grad III und IV der Androgenizität, was wohl Ausdruck einer

höheren peripheren Umwandlung zu Östrogenen ist.
Diese Ergebnisse bedeuten, daß nicht allein die Androgene DHEA und A für den Hirsutismus und die erhöhte Androgenizität verantwortlich sind, sondern die individuelle Stimulierbarkeit des Zielorgans eine entscheidende Rolle spielt. Möglicherweise bleibt der periphere Androgenspiegel unberührt von lokalen Schwankungen der Steroidkonzentration, ermöglicht doch die bereits erwähnte periphere Steroidmetabolisierung, daß im Endorgan höhere T- und DHT-Konzentrationen durch Umwandlung von DHEA und A erreicht werden.
In der Vergangenheit erhoffte man sich mehr Klarheit über den Androgenmetabolismus,durch Untersuchung der ovariellen und adrenalen Sekretionsrate zu verschaffen (3,13). Die Sekretionsrate ist das Produkt aus der Blutdurchströmungsrate der Nebennieren bzw. des Ovars und dem Steroidgradient, der die arteio-venöse Differenz der Hormonkonzentration angibt. Da das routinemäßige Katheterisieren der Nebennieren- und Ovarialarterie unpraktisch und für die Patientin mit hohem Risiko verbunden ist, bestimmten verschiedene Untersucher den Steroidgradienten, indem sie die Differenz zwischen Nebennieren- und Eierstockvene sowie dem peripheren venösen Blut maßen und dabei voraussetzten, daß die Steroidkonzentration in der peripheren Vene der in der Nebennieren- und Eierstockarterie entspricht (3). Untersuchungen von Chang et al. bestätigten die Richtigkeit dieser Annahme (24).
Weitere Ansatzpunkte zur Differenzierung zwischen adrenalem und ovariellem Hirsutismus ergaben sich durch endokrinologische Funktionstests. Untersuchungen von Kirschner et al. (48) demonstrierten jedoch, daß der Ovulationshemmer-Dexamethason-Test die Herkunft der Androgene nicht zuverlässig eruieren kann, denn Dexamethason unterdrückt die Produktion der Androgene in beiden Organen.
Wie aus meiner Untersuchung ersichtlich ist, ist es auch nicht möglich, Rückschlüsse auf die Herkunft erhöhter DHEA- und A-Konzentrationen zu ziehen, indem man die peripheren Spiegel von DHEA und A bestimmt. Die bei der allgemeinen klinischen Untersuchung gefundenen organischen Veränderun-

gen, wie polycystisches Ovar, Nebennierenrindenhyperplasie und idiopathischer Hirsutismus zeigten keine Entsprechung in signifikant unterschiedlichen DHEA- und A-Serumspiegeln. Diese Beobachtung führt zu der Annahme, daß ein anderes unbekanntes Hormon als Vorstufe für T und DHT fungiert. Untersuchungen jedoch über eine gesteigerte MCR, die bei Frauen mit einer erhöhten Androgenproduktionsrate nachgewiesen wurde (13), machen die Forderung nach einem unbekannten Hormon unnötig. Außerdem ist bei der Interpretation der Ergebnisse die Tatsache zu berücksichtigen, daß sich bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus bzw. polycystischem Ovar nur 25 % des T vom A ableiten und nicht 5o % wie bei gesunden Frauen (12). Die höhere T-Sekretion kommt bei ihnen aus der Nebennierenrinde (23). Bei Frauen mit polycystischen Ovarien sind diese Quelle vermehrter T-Sekretion (13).

Die Konzentration der 17-Ketosteroide im 24 Stunden Urin (17-KS) werden häufig zur Untersuchung der Ätiologie des Hirsutismus herangezogen. Die Untersucher stützen sich darauf, daß die 17-KS eine Mischung aus unspezifischen Chromogenen und von Steroidmetaboliten repräsentieren, deren Vorstufen C-21- und C-19-Steroide adrenalen und ovariellen Ursprungs sind (34). 10-55 % der Gesamtfraktion der 17-KS stammen von Metaboliten der C-21 und C-19-Steroide, die restlichen 45-90 % kommen von 11-Desoxymetaboliten peripherer Androgene (55). Das C-21-Steroid 11-Desoxycortisol sowie 17 α-Hydroxyprogesterone tragen nur geringfügig zu den 11-Desoxy-17-KS bei abgesehen von einer kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie. Ungefähr die Hälfte der peripheren Androgene werden als 11-Desoxy-17-KS im Urin ausgeschieden, während der Rest im Fäces oder Urin als Nicht-17-KS ausgeschieden wird (72). Demnach müßten die Androgene mit der höchsten Produktionsrate den größten Anteil zu den 17-KS beisteuern. Diese sind nun die schwachen Androgene DHEA-Sulfat, DHEA und A, wie aus neueren Untersuchungen hervorgeht (1). Die starken Androgene DHT und T tragen weniger als 1 % zu den Gesamt-17-KS bei.

Um den Wert der 17-KS-Bestimmungen im Urin bei hirsuten Frauen zu untersuchen, verglich ich diesen Parameter mit den peripheren Konzentrationen von DHEA und A. Bei 173 Patientinnen (69,4 %) lagen die 17-KS im Bereich der Norm, 72 Patientinnen (28,9 %) hatten erhöhte und 7 Patientinnen (2,3 %) stark erhöhte Werte. Mangold (54) verglich beim gleichen Patientenkollektiv die 17-KS-Konzentrationen mit den Diagnosen und fand, daß Patientinnen, die an adrenalem Hirsutismus erkrankt waren, besonders hohe 17-KS-Werte aufwiesen. Außerdem bestand eine deutliche Tendenz zu erhöhten 17-KS bei stärkeren Hirsutismusgraden.
Interpretiert man nun meine Ergebnisse, so findet sich auch eine Parallele zwischen steigenden DHEA- und A-Konzentrationen und der 17-KS-Ausscheidung. Insgesamt muß jedoch gesagt werden, daß die 17-KS-Bestimmung im Urin nicht Klarheit darüber verschafft, ob eine Erhöhung von DHEA und A im peripheren Plasma vorliegt, denn bei den meisten Frauen mit erhöhten DHEA- und A-Werten lagen die 17-KS im Normbereich. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, wenn man an die Resultate von Abraham (1) denkt. Er fand, daß unter den C-19-Steroiden die schwachen Androgene DHEA und besonders DHEA-Sulfat allein 90 % der 17-KS im Urin ausmachen und die durchschnittliche tägliche Produktionsrate von DHEA-Sulfat mit 27,2 mg/Tag weit höher liegt als die von DHEA mit 6,34 mg/Tag oder gar der von A mit nur 3,58 mg/Tag. Außerdem sind die 17-KS nicht nur Abkömmlinge der C-19- sondern auch der C-21-Steroide. So kann beispielsweise bei der kongenitalen Nebennierenrinden-Hyperplasie der Anteil der nichtandrogenen C-21-Steroide beträchtlich sein (29). Weiters gibt die Bestimmung der 17-KS keine Aufklärung über die wichtige Frage, wieviel T im Organismus gebildet wird (76). Die 17-KS-Messung spielt jedoch eine Rolle bei der Diagnose des Adrenogenitalen-Syndroms und im Rahmen des Dexamethason- und des Dexamethason-HCG-Tests, wo sie zur Klärung der Frage herangezogen werden, ob die Virilisierung eine adrenale oder ovarielle Genese hat (81).

V. Therapie mit Cyproteronacetat

Das Problem der Hirsutismusbehandlung war in der Vergangenheit trotz des Einsatzes von Corticoiden und Ovulationshemmern, chirurgischer Eingriffe an den endokrinen Drüsen und kosmetischer Maßnahmen nicht befriedigend gelöst. Mit der Synthetisierung von Cyproteron (1,2α Methylen-6-chlor-pregna-4,6-dien-17α ol-3,2o-dion) und seinem Acetat durch Wiechert (79) wurde vor wenigen Jahren eine Stoffklasse geschaffen, die starke antiandrogene Eigenschaften besitzt und neue Hoffnung auf die erfolgreiche Behandlung des Hirsutismus weckte. Nach den Untersuchungen von Wiechert et al. (79) wirken diese Antiandrogene dadurch, daß sie die Androgene kompetitiv von ihren Rezeptoren an den Erfolgsorganen verdrängen und damit den Gehalt an Androgenen in der Zelle reduzieren. Cyproteronacetat besitzt neben den antiandrogenen auch ausgeprägte gestagene und antigonadotrope Eigenschaften (79). Letzlich kann Cyproteronacetat die Enzyme der Steroidbiosynthese beeinflussen (69).
Die Anwendung von Cyproteronacetat bei der geschlechtsreifen Frau muß wegen seiner starken gestagenen Partialwirkung zwangsläufig zu Zyklusstörungen führen, es sei denn daß vom 5. bis 25. Zyklustag täglich 5o oder 1oo mg Äthinylöstradiol zugegeben werden (37). Unter dieser Therapieanordnung, die in Analogie zur kontrazeptiven Sequentialtherapie auch umgekehrte Zweiphasentherapie bezeichnet wird, kommt es zu regelrechten Entzugsblutungen, wobei das Intervall bis zum Eintritt der Blutung beim Präparat SH 81-1o41 von Hammerstein et al. (38) mit 33 Tagen angegeben wird. Hier wurde das von Schindler et al. (70) modifizierte Präparat verwandt, worunter die Entzugsblutung in 30-tägigem Abstand eintritt.

Krankengut

Das Krankengut unfaßt 1o3 Patientinnen mit Hirsutismus und anderen Virilisierungserscheinungen zwischen 16 und 30 Jahren aus der gynäkologisch-endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, die von 1972 bis 1974

behandelt wurden. Die Patientinnen litten vor der Therapie zum großen Teil neben Hirsutismus unter Akne, Seborrhoe, Alopezie, Zyklusstörungen und auch Sterilität. Vor Therapiebeginn wurden androgenproduzierende Tumoren ausgeschlossen. Die Patientinnen wurden mit Hilfe des Fragebogens nach Mangold (54) erfaßt, und nach einem therapiefreien Intervall wie in den vorangehenden Teilen der Arbeit die Konzentration von DHEA und A im peripheren Plasma bestimmt.

Teil II: Therapie mit Cyproteronacetat

1. Medikamentöse Therapie: keine (0), Cyproteronacetat (1), Combiquenz (2), andere Therapeutika (3) 65

2. Therapiedauer: 1-3 Mon. (1), 4-6 Mon. (2), 7-9 Mon. (3), 1o-12 Mon. (4), über 15 M. (6) 66

3. Wann wurde das Präparat das letzte Mal genommen? Wird noch genommen (1), vor 1-3 Mon. abgesetzt (2), vor 4-6 Mon. (3), vor 7-9 Mon. (4), vor 1o-12 Mon. (5), vor über 12 Mon. (6) 67

4. Körpergewicht: keine Veränderung bzw. geringgradige Gewichtsänderung von max. $\pm$ 1 kg (0), Abnahme: mehr als 5 kg (1), 4-5 kg (2), 2-3 kg (3), Zunahme: 2-3 kg (4), 4-5 kg (5), mehr als 5 kg (6) 68

5. Hirsutismus: voller Erfolg (1), Teilerfolg (2), keine Besserung (3), verschlechtert (4) 69

6. Akne: vor Therapie symptomlos (0), voller Erfolg (1), Teilerfolg (2), keine Besserung (3), Zustand verschlechtert (4) 70

7. Seborrhoe: vor Therapie symptomlos (0), voller Erfolg (1), Teilerfolg (2), keine Besserung (3), Zustand verschlechtert (4) 71

8. Zyklus: vor und nach Therapie unverändert normal (0), Zyklus normalisierte sich auf 24-34 Tage (1), Zyklus wurde regelmäßiger (2),

keine Besserung (3), vorher normaler Zyklus wurde unregelmäßig (4), vorher unregelmäßiger Zyklus verschlechterte sich (5) 72

9. Regelbeschwerden: vor und nach Therapie keine (0), vorherige Regelbeschwerden treten nicht mehr auf (1), vorherige Regelbeschwerden besserten sich (2), vorherige Regelbeschwerden zeigen keine Besserung (3), nach Therapiebeginn Verschlechterung der Beschwerden (4), nach Therapiebeginn traten erstmals Beschwerden auf (5) 75

10. Basaltemperatur: vor und nach Therapie biphasisch (0), vorher monophasische BT wurde biphasisch (2), vorher monophasische BT wurde alternierend (3), keine Änderung der vorher alternierenden BT (4), keine Änderung der vorher monophasischen BT (5), nach Therapie wurde biphasische BT alternierend (6), nach Therapie wurde alternierende BT monophasisch (7), nach Ther. wurde biphasische BT monophasisch (8) 76

11. Temperaturphasen: Zyklus vor und nach Therapie nicht biphasisch (0), Zyklus biphasisch mit normaler Follikelreifungs- und normaler Corpus luteum Phase (1), Zyklus biphasisch mit verkürzter Foll.reifungs und Corp. luteum Ph. (2), Zyklus biphasisch mit normaler Foll.reifung und Corp. luteum Insuff. (3), Zyklus biphasisch mit verlängerter Foll.reifungsphase und u. normaler Corp. luteum Phase (4), Zyklus biphasisch mit verlängerter Foll.reifungsph. und verkürzter Corp. luteum Phase (5), Zyklus biphasisch mit verkürzter Foll.reifungsph. und verkürzter Corp. luteum Ph. (6), Zyklus vor Ther. biphas. und nach Ther. monophas. (7) 77

12. 17-Ketosteroide: keine Veränderung (0), Reduktion um mehr als 6o % (1), 5o-59 % (2),

4o-49 % (3), 3o-39 % (4), 2o-29 % (5),
1o-19 % (6), 1-9 % (7), Anstieg von 1-1o %
(8), mehr als 1o % (9) 78

13. Kartenfolge-Nr. 80

Auswertung

Therapiedauer: Die 1o3 Patientinnen nahmen über folgende Zeiträume an der Therapie teil.

Therapiedauer	Zahl der Patientinnen
1 - 3 Monate	13 Pat. (12,6 %)
4 - 6 Monate	9 Pat. (8,8 %)
7 - 9 Monate	78 Pat. (75,7 %)
10 Monate u. mehr	3 Pat. (2,9 %)

Therapiefreies Intervall: Hierbei wurden 99 Patientinnen erfaßt (1oo %).
Davon nahmen:

2o Pat. (2o,2 %) noch an der Therapie teil
77 Pat. (77.8 %) Therapieende vor 1-3 Monaten
1 Pat. (1,o %) Therapieende vor 4-6 Monaten
1 Pat. (1,o %) Therapieende vor mehr als 7 Monaten

79 % der Patientinnen nahmen demnach mindestens 7-9 Monate an der Therapie teil, unterbrachen dann die Einnahme für 3 Monate, worauf die Untersuchung durchgeführt wurde. Die restlichen 21 % setzten die Einnahme noch fort und wurden deshalb nicht zum Vergleich mit der Veränderung der klinischen Symptomatik und der DHEA- und A-Konzentration herangezogen.

Diagramm 19

Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration nach Therapie

n = 69 Pat. (1oo %)

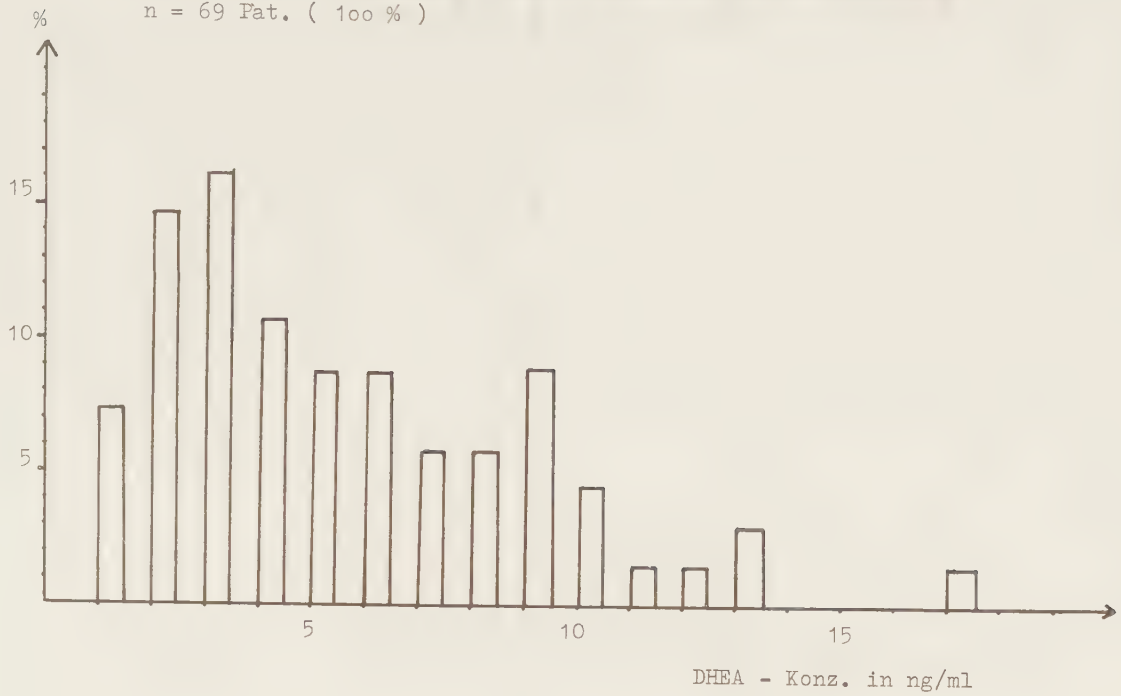
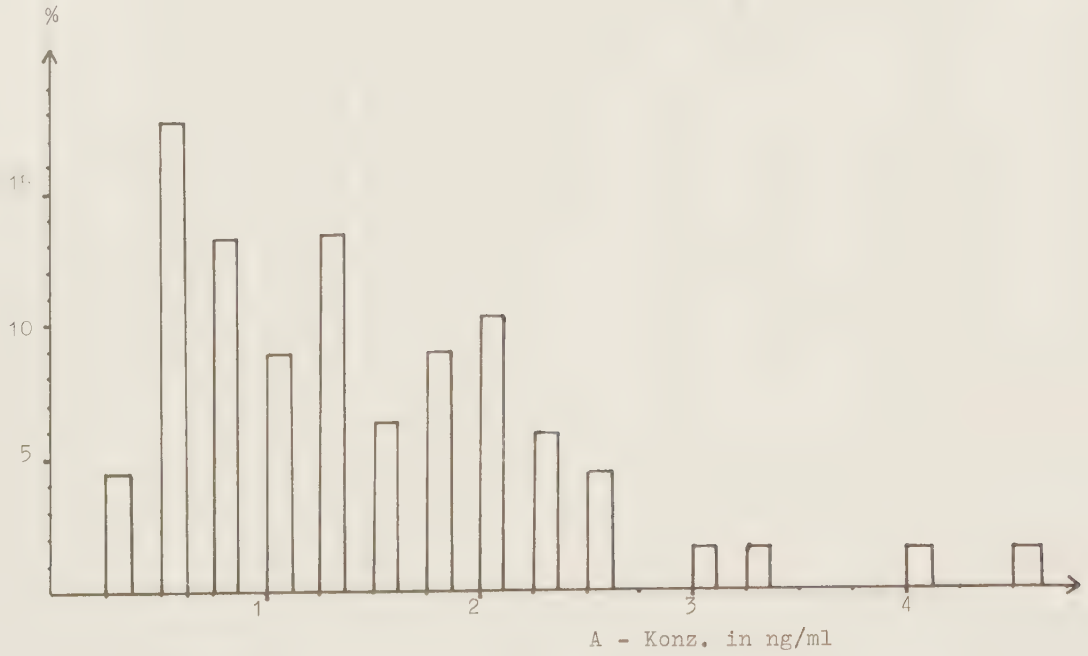


Diagramm 20

Häufigkeitsverteilung der Androstendion - Konzentration nach Therapie

n = 69 Pat. (100 %)



a) Ergebnisse der Einzelbestimmungen nach Therapie

Die Ergebnisse sind auf den Seiten 29 - 39 aufgeführt, die Häufigkeitsverteilung auf den Seiten 79 und 80.

b) Statistik der Einzelbestimmungen nach Therapie

Vergleiche Seite 32:

Nach Therapie	Dehydroepiandrosteron n = [illegible]		Androstendion n = 69	
Mittelwert	6,1575	ng/ml	1,6117	ng/ml
Stand. Abweich.	± 4,1863	ng/ml	± 1,1868	ng/ml

Die Mittelwerte dieser 69 Patientinnen betrugen vor Therapie.

Vor Therapie	Dehydroepiandrosteron n = [illegible]		Androstendion n = 69	
Mittelwert	8,2901	ng/ml	1,8940	ng/ml
Stand. Abweich.	± 4,3631	ng/ml	± 0,9340	ng/ml

Die statistischen Berechnungen der vorliegenden Ergebnisse wurden mit dem Student's-Test durchgeführt. Bei Vergleich der Ergebnisse vor und nach Therapie bestand sowohl für DHEA als auch für A keine Signifikanz.

Gekreuzte Häufigkeiten:

c)Ergebnisse der DHEA- und A-Konzentration zur Behaarung

DHEA - Konzentration zu Gesichtsbehaarung n = 66 Pat.(1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	12 (18,2 %)	3,415 ± 3,198	n.s.
I	16 (24,2 %)	6,41o ± 3,498	n.s.
II	17 (25,8 %)	5,692 ± 3,218	n.s.
III	18 (27,3 %)	6,293 ± 3,293	n.s.
IV	3 (4,5 %)	4,381 ± 2,982	n.s.

A - Konzentration zu Gesichtsbehaarung n = 67 Pat. (1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	12 (18,1 %)	1,312 ± 1,532	n.s.
I	13 (19,2 %)	1,5o2 ± o,962	n.s.
II	22 (32,8 %)	1,594 ± o,929	n.s.
III	17 (25,6 %)	1,741 ± 1,72o	n.s.
IV	3 (4,3 %)	1,689 ± o,364	n.s.

DHEA - Konzentration zu Thoraxbehaarung n = 66 Pat. (1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	2o (3o,2 %)	5,543 ± 5,631	n.s.
II	18 (27,3 %)	6,453 ± 5,876	n.s.
III	27 (41,o %)	6,452 ± 2,968	n.s.
IV	1 (1,5 %)	2,715	n.s.

A - Konzentration zu Thoraxbehaarung n = 63 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
0	19 (3o,2 %)	1,345 ± 1,135	n.s.
II	17 (27,o %)	1,567 ± o,939	n.s.
III	26 (41,2 %)	1,756 ± 1,463	n.s.
IV	1 (1,6 %)	1,213	n.s.

DHEA - Konzentration zu Schambehaarung n = 66 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	DHEA - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	[illegible]	3,563 ± 1,545	n.s.
I	[illegible]	6,478 ± 2,617	n.s.
II	[illegible]	6,892 ± 4,455	n.s.
III	[illegible]	1,956 ± o,981	n.s.
IV	[illegible]	4,1o9 ± 1,172	n.s.

A - Konzentration zu Schambehaarung n = 63 Pat. (1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	8 (12,7 %)	1,412 ± 1,o21	n.s.
I	5 (7,9 %)	1,573 ± o,695	n.s.
II	46 (73,o %)	1,74o ± 1,3o9	n.s.
III	2 (3,2 %)	o,9o5 ± o,49o	n.s.
IV	2 (3,2 %)	1,199 ± o,9o7	n.s.

DHEA - Konzentration zu Beinbehaarung n = 66 Pat. (1oo%)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	7 (1o,6 %)	4,845 ± 2,845	n.s.
I	9 (13,6 %)	5,85o ± 2,531	n.s.
II	3 (4,5 %)	7,728 ± 5,466	n.s.
IV	4o (6o,7 %)	6,331 ± 4,7o6	n.s.
V	7 (1o,6 %)	6,891 ± 3,433	n.s.

A - Konzentration zu Beinbehaarung n = 65 Pat. (1oo %)

Grad	Zahl der Pat.	A - Konz. in ng/ml	Signifikanz
O	7 (1o,9 %)	1,498 ± 1,468	n.s.
I	9 (14,o %)	1,612 ± o,9o1	n.s.
II	3 (4,6 %)	2,139 ± 1,42o	n.s.
IV	4o (61,3 %)	1,514 ± 1,352	n.s.
V	6 (9,2 %)	2,182 ± 1,132	n.s.

Diagramm 23
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Gesichtsbehaarung nach Therapie n = 66 Pat. (1oo %)

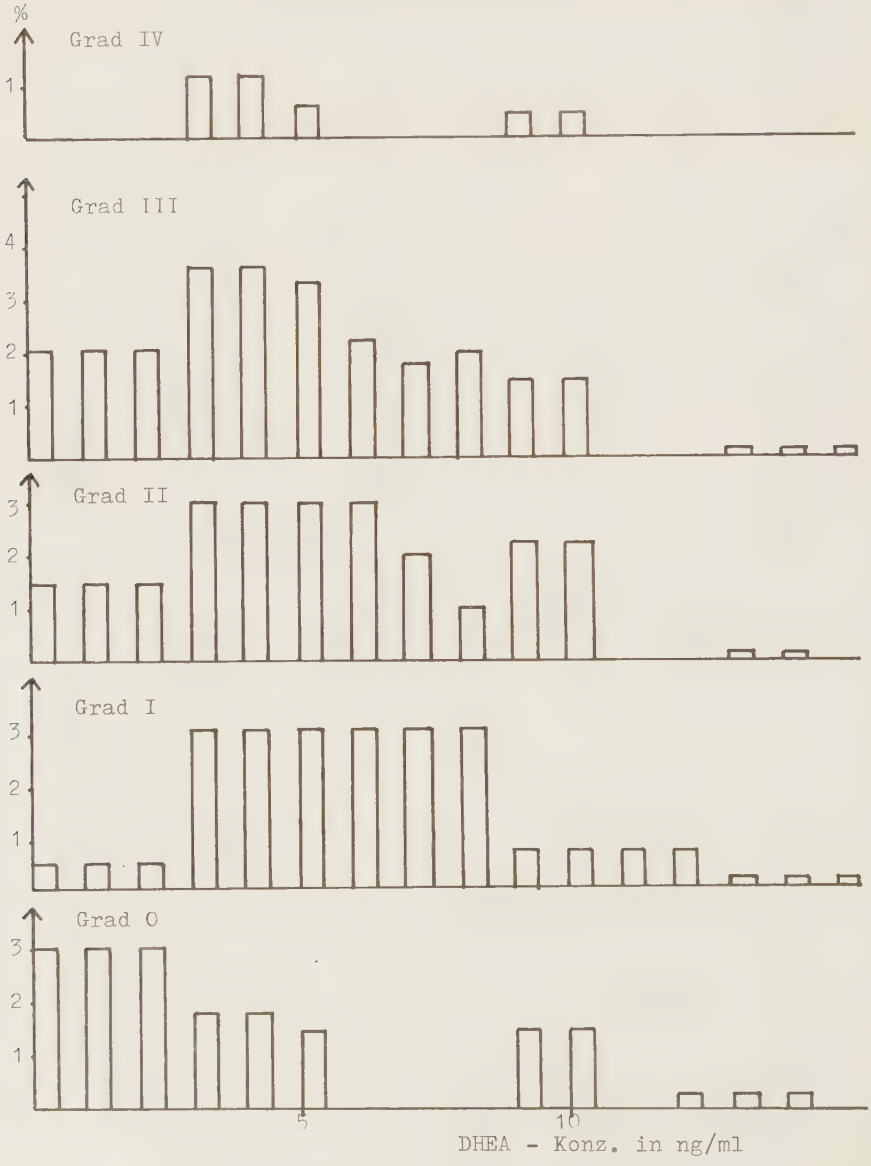


Diagramm 24

Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Gesichtsbehaarung nach Therapie

n = 67 (1oo %)

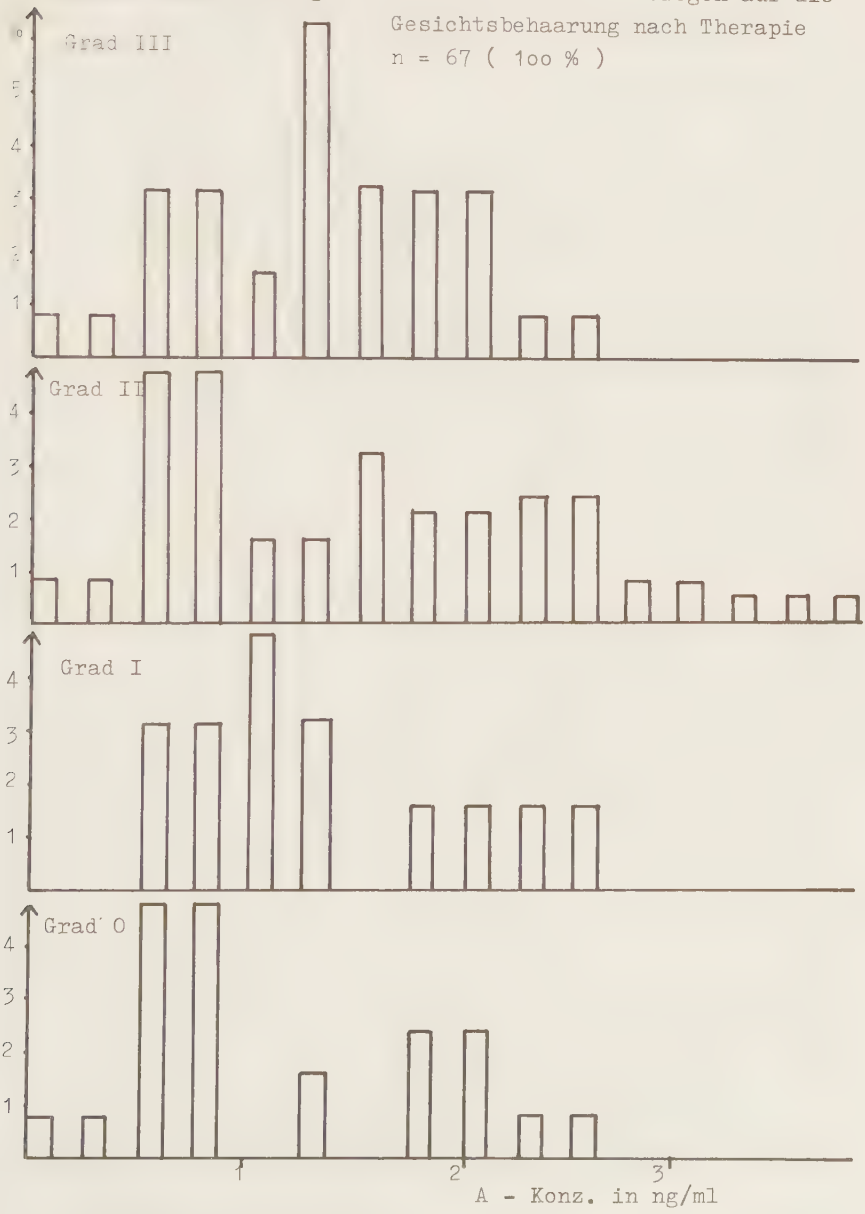


Diagramm 25

Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Thoraxbehaarung n = 66 Pat. (1oo %)

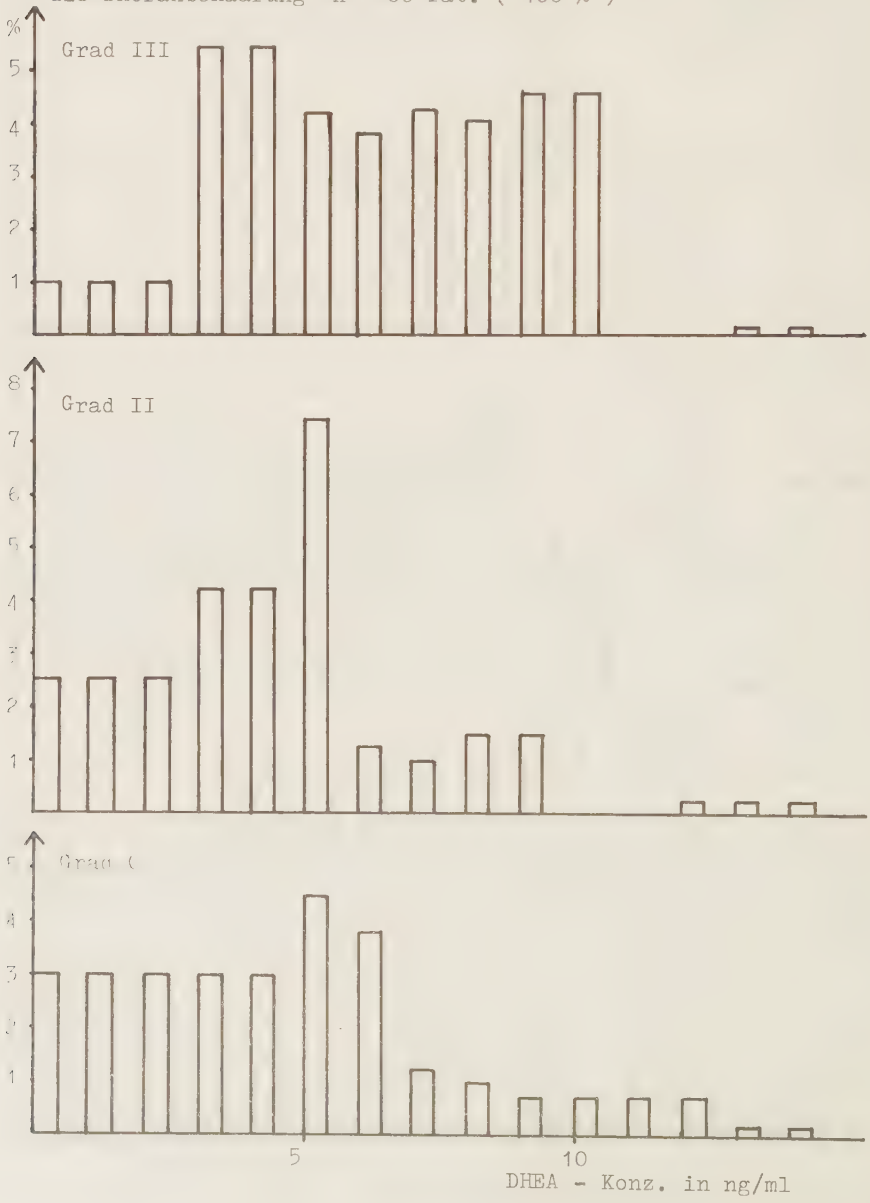


Diagramm 26

Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Thoraxbehaarung nach Therapie

n = 63 (1oo %)

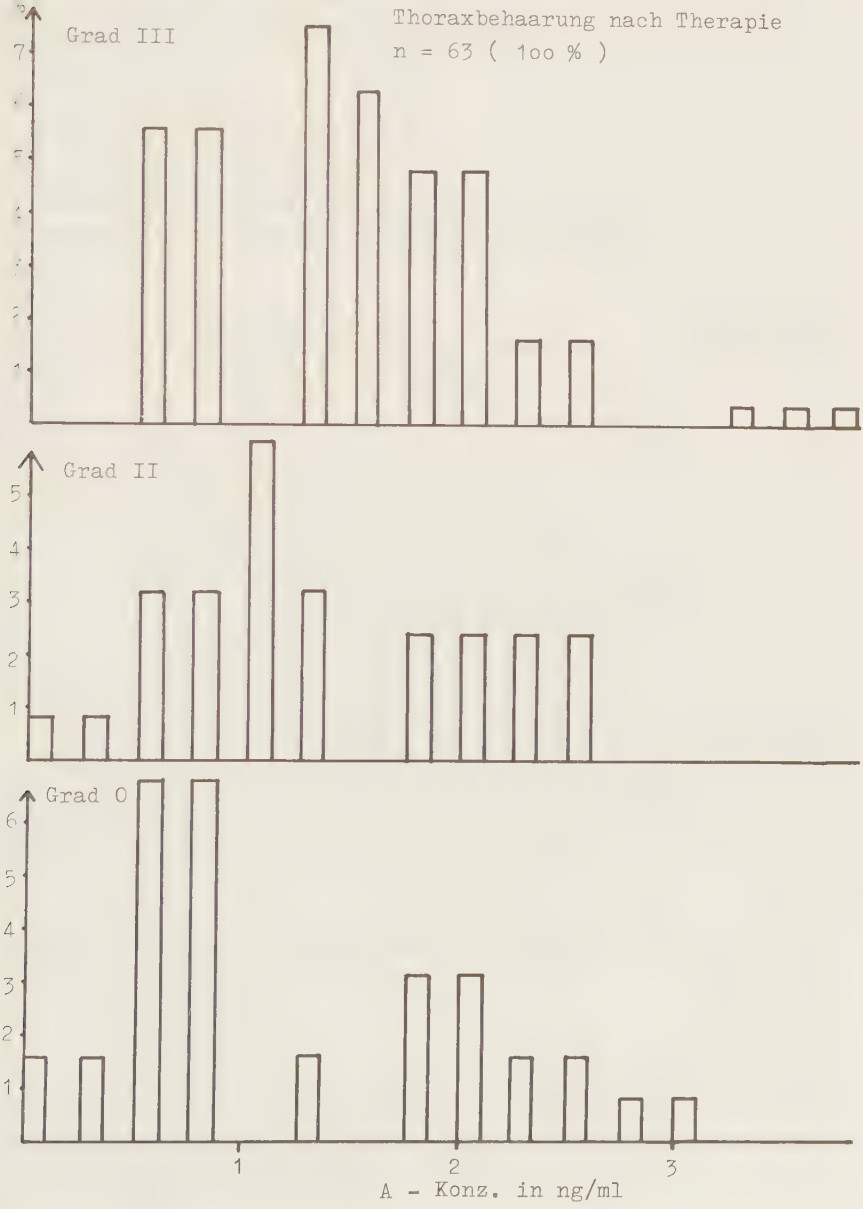


Diagramm 31
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Schambehaarung nach Therapie n = 66 Pat. (1oo %)

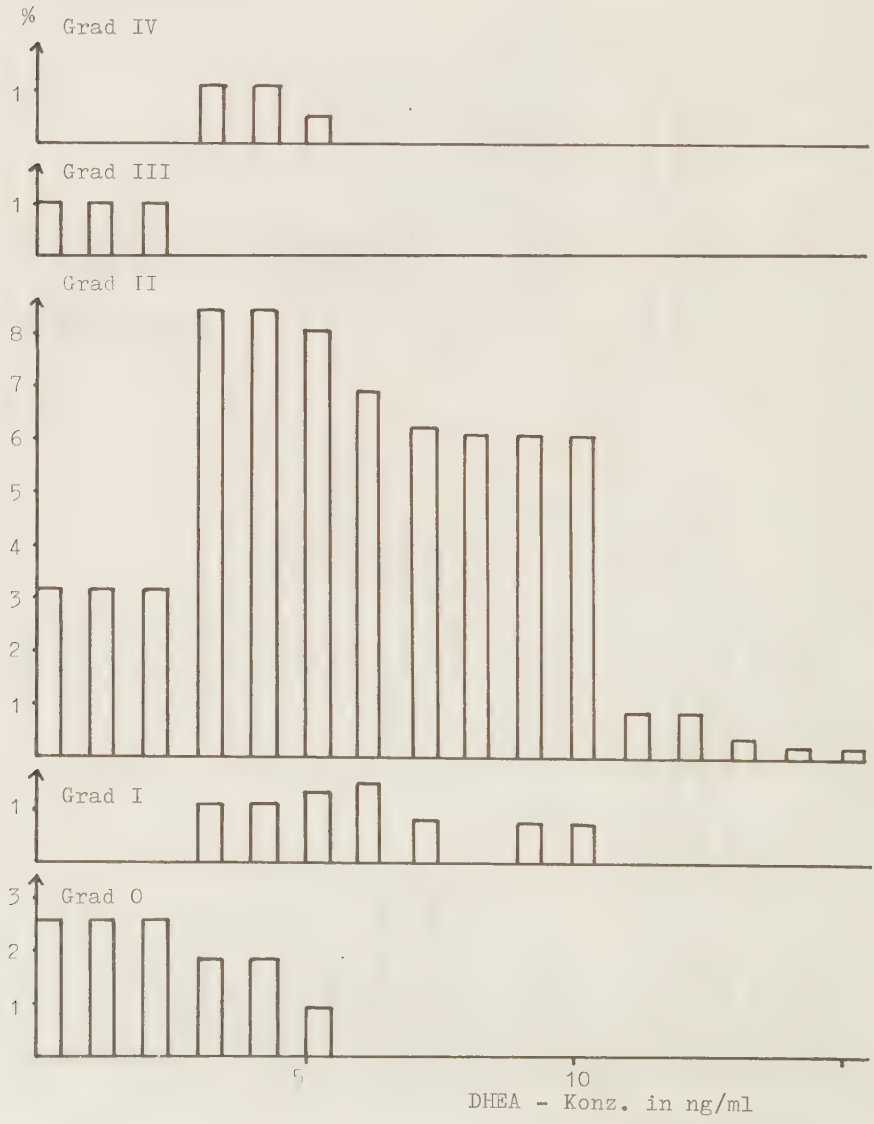


Diagramm 32: Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Schambehaarung nach Therapie n = 63 Pat. (1oo %)

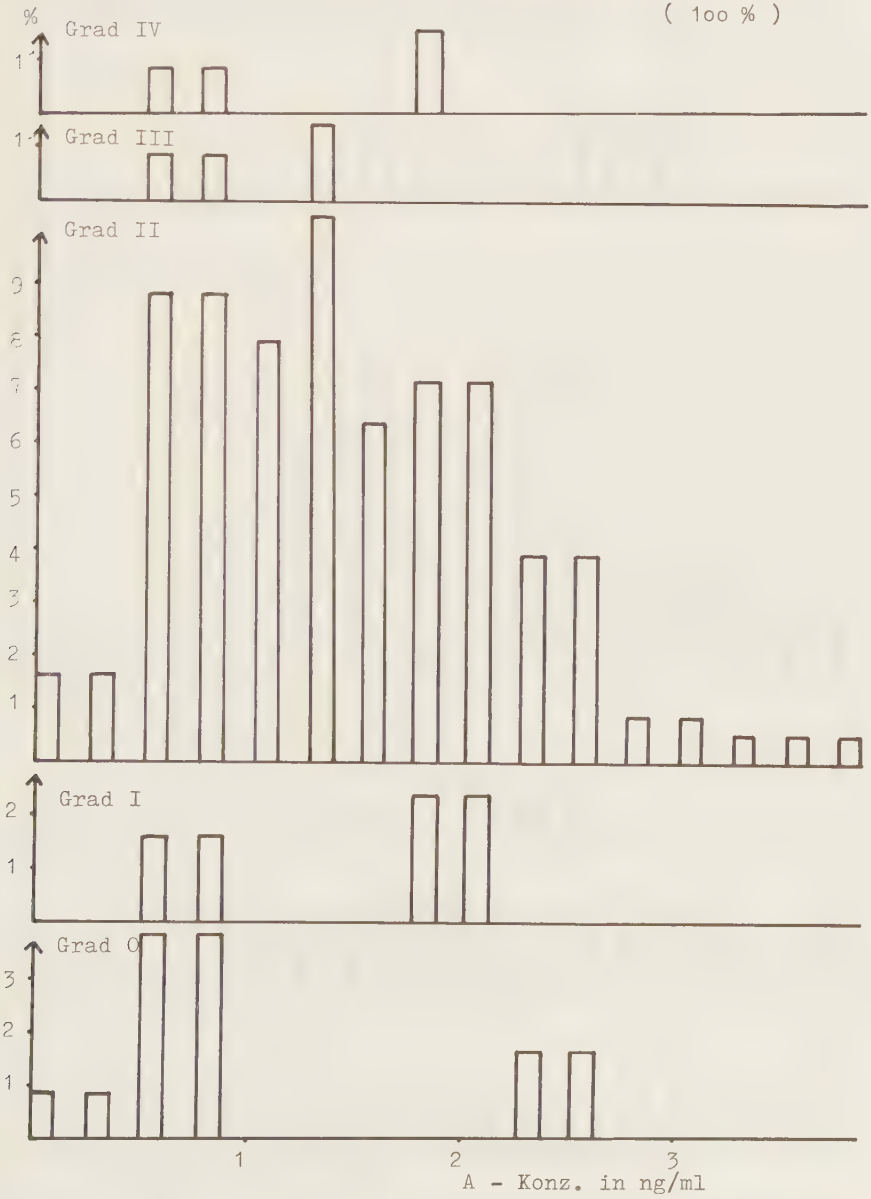


Diagramm 27

Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration zu der Beinbehaarung nach Therapie n = 66 Pat. (1oo %)

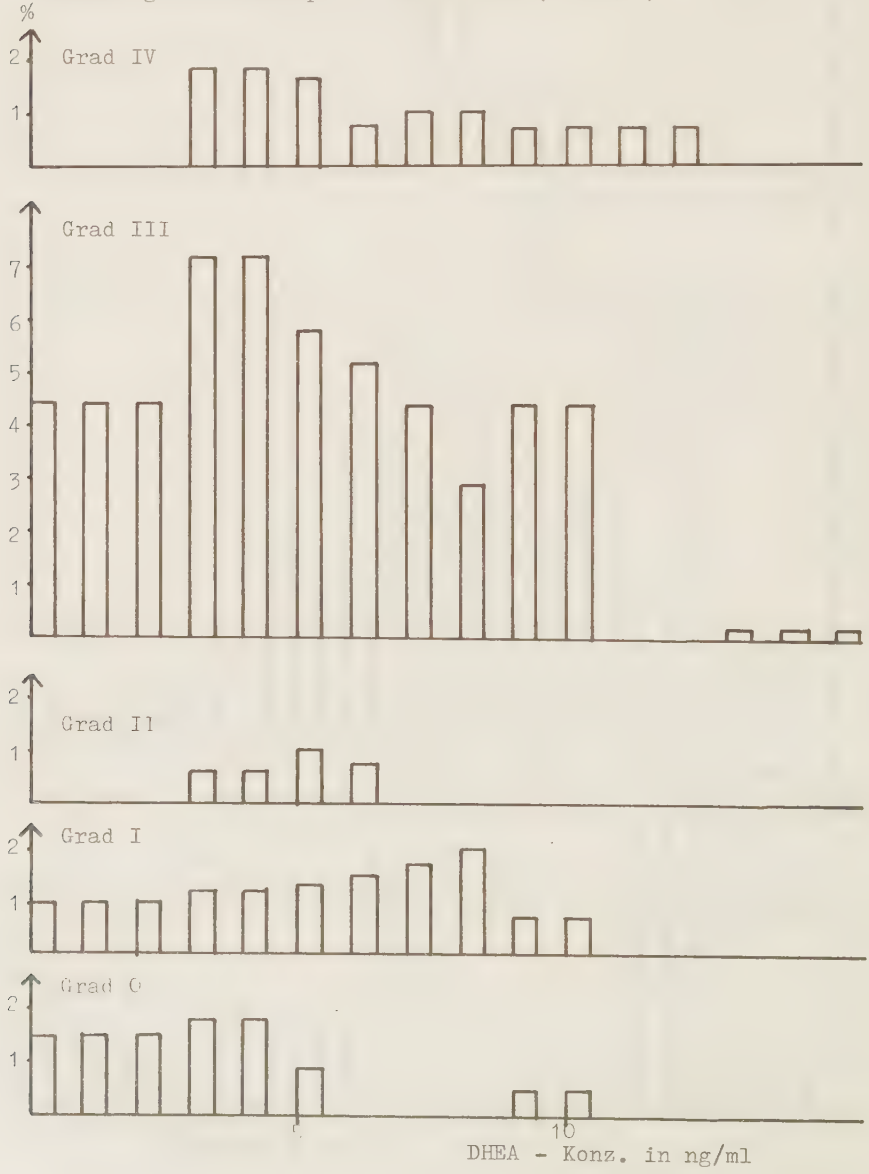
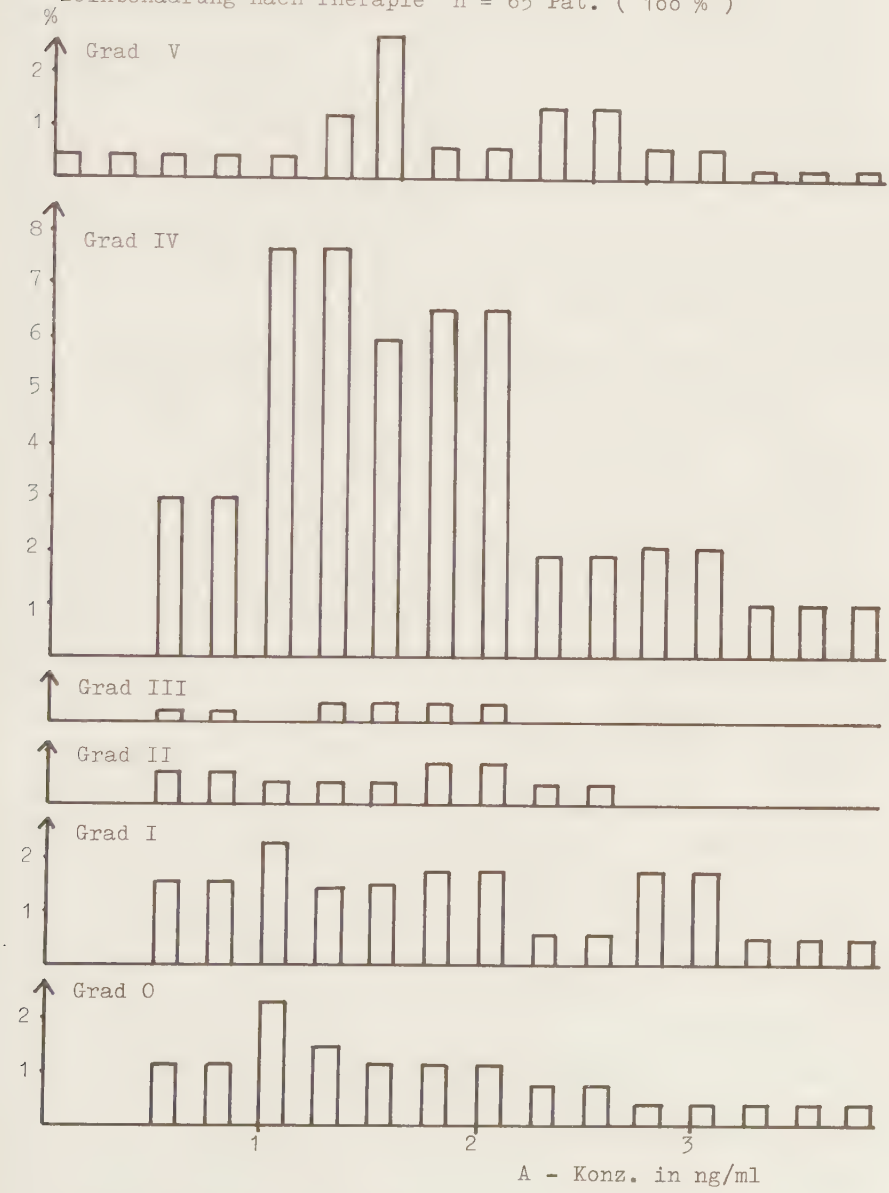


Diagramm 28

Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Beinbehaarung nach Therapie n = 65 Pat. (1oo %)



Punkt 5: Hirsutismus

97 Patientinnen (1oo %) mit Hirsutismus wurden statistisch erfaßt:

voller Erfolg bei	4 Pat.	(4,1 %)
Teilerfolg bei	69 "	(71,2 %)
keine Besserung bei	23 "	(23,7 %)
Zustand verschlechtert bei	1 "	(1,o %)

Bei 69 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. die A - Konzentration nach Therapie gemessen und mit dem Hirsutismusgrad verglichen.

Grad	DHEA - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
I	5,o2o ± 3,462	n.s.
II	7,689 ± 5,46o	n.s.
III	5,692 ± 3,235	n.s.

Bei 69 Patientinnen wurde die DHEA - Konzentration bzw. die A - Konzentration nach Therapie gemessen und mit der Androgenizität verglichen.

Grad	DHEA - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
I	5,299 ± 5,329	n.s.
II	4,186 ± 2,9o5	n.s.
III	6,678 ± 4,861	n.s.
IV	6,379 ± 3,38o	n.s.

Hirsutismus:

Grad	A - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
I	1,692 ± o,878	n.s.
II	1,848 ± 1,161	n.s.
III	1,527 ± 1,319	n.s.

Androgenizität:

Grad	A - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
I	1,251 ± o,763	n.s.
II	1,36o ± o,84o	n.s.
III	1,9oo ± 1,543	n.s.
IV	1,354 ± o,552	n.s.

Punkt 12: 17-Ketosteroide nach Therapie

Bei 65 Patientinnen (1oo %) wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 61 Patientinnen (1oo %) die A - Konzentration nach Therapie gemessen und mit der Konzentration der 17-Ketosteroide verglichen.

17-KS	DHEA - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
6-11 mg/24h	3,645 ± 2,386	n.s.
12-15 mg/24h	4,576 ± 2,394	n.s.
16-25 mg/24h	5,511 ± 3,318	n.s.

17-KS	A - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
6-11 mg/24h	1,378 ± 1,o78	n.s.
12-15 mg/24h	1,337 ± o,785	n.s.
16-25 mg/24h	1,699 ± 1,652	n.s.

Punkt 47: Diagnose

Bei 65 Patientinnen (1oo %) wurde die DHEA - Konzentration bzw. bei 62 Patientinnen (1oo %) die A - Konzentration nach Therapie gemessen und mit der Diagnose verglichen.

Diagnose	DHEA - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
idiopath.	5,1oo ng/ml ± 3,158	n.s.
adrenal	6,o63 ng/ml ± 3,o39	n.s.
ovariell	8,794 ng/ml ± 6,572	n.s.

Diagnose	A - Konzentration in ng/ml	Signifikanz
idiopath.	1,435 ± 1,457	n.s.
adrenal	1,465 ± o,697	n.s.
ovariell	2,343 ± 1,145	n.s.

Diagramm 29

Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Konzentration der 17 - Ketosteroide im 24 h Urin nach Therapie n = 65 (1oo %)

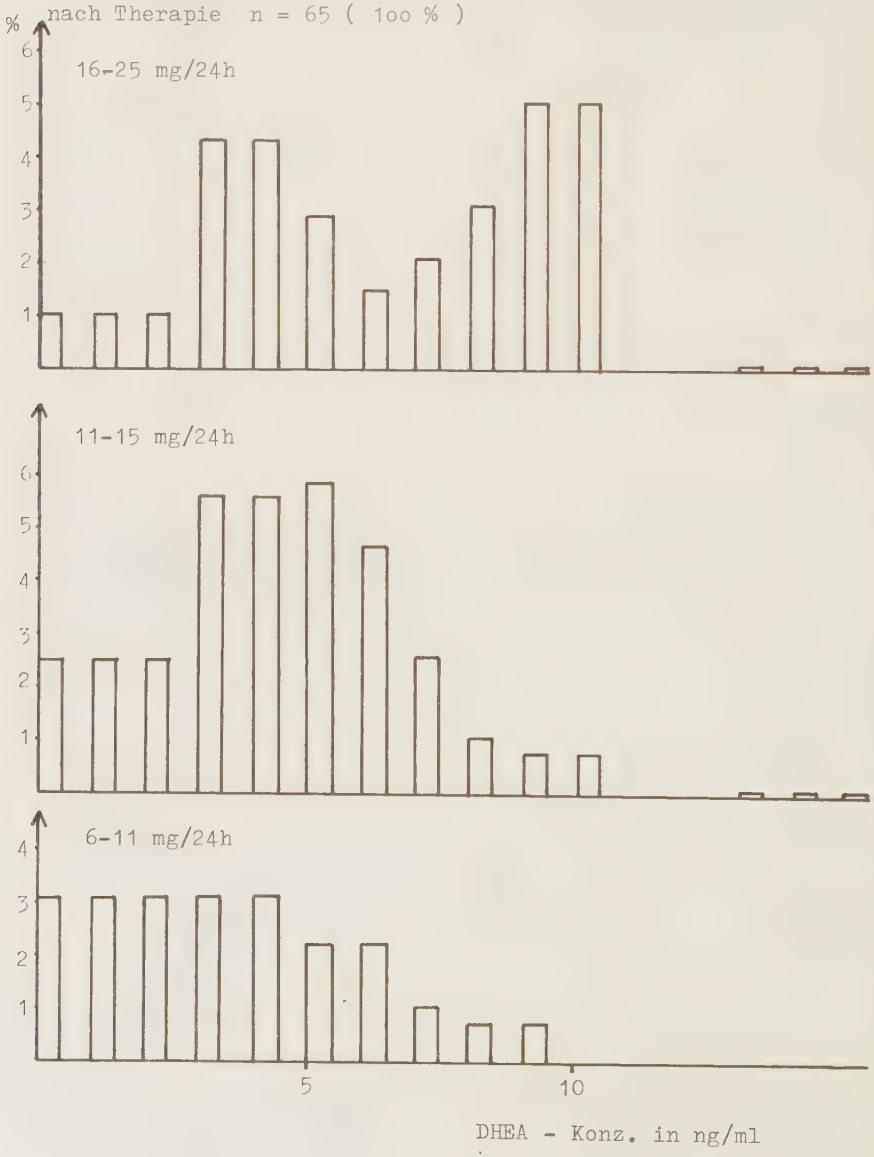


Diagramm 30

Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die 17 - Ketosteroide im 24 h Urin nach Therapie n = 61 Pat.

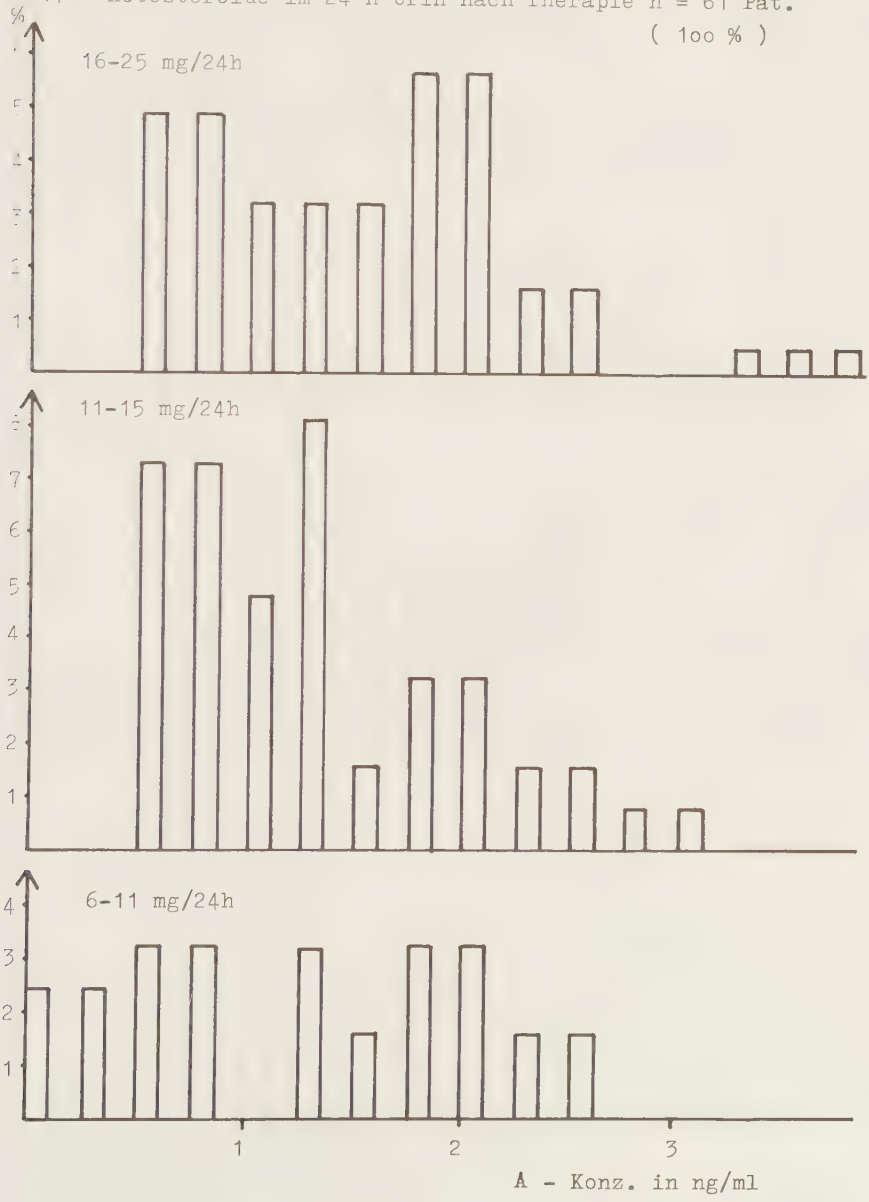
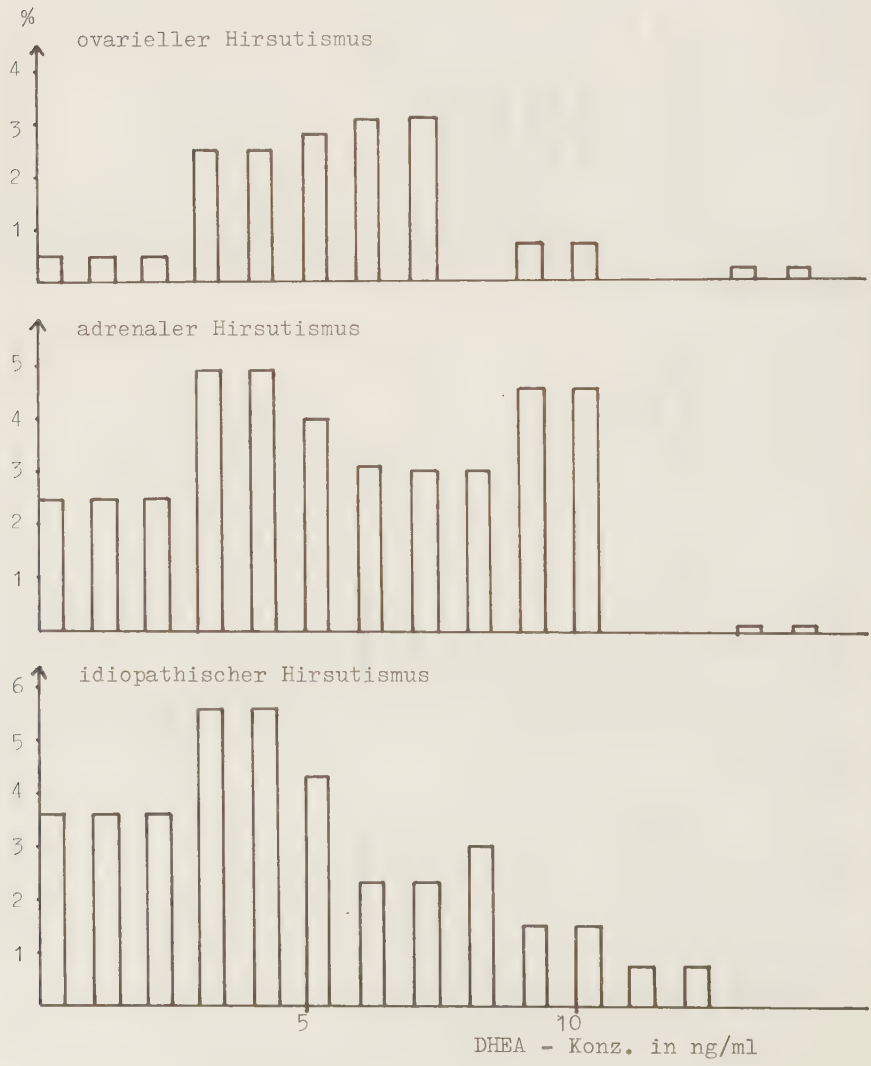
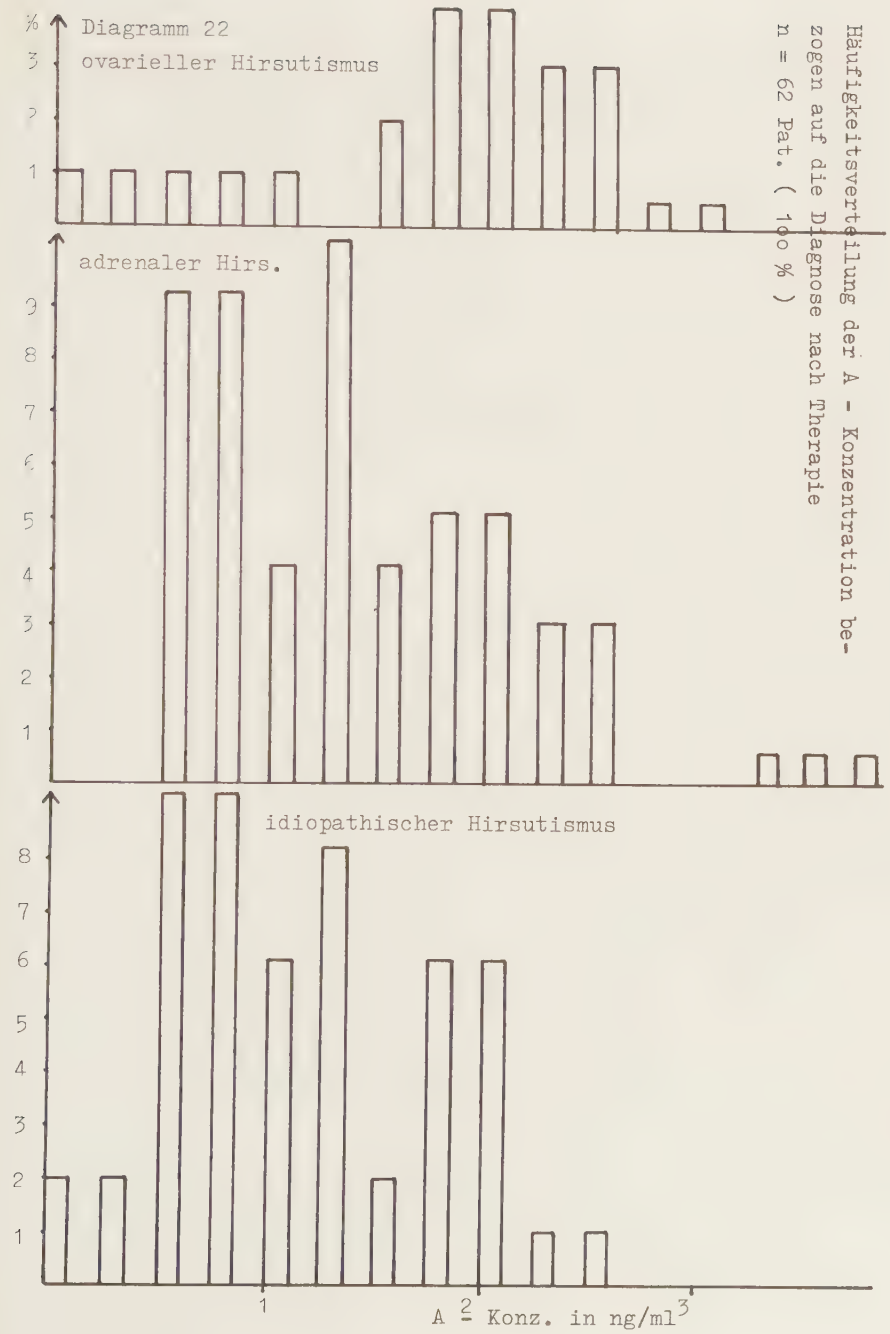


Diagramm 21
Häufigkeitsverteilung der DHEA - Konzentration bezogen auf die Diagnose n = 65 Pat. (1oo %)





Häufigkeitsverteilung der A - Konzentration bezogen auf die Diagnose nach Therapie
n = 62 Pat. (100 %)

VI. Diskussion

Nach Behandlung mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol sank die durchschnittliche Konzentration des DHEA von 8,2901 ng/ml auf 6,1575 ng/ml und die des A von 1,8940 ng/ml auf 1,6117 ng/ml, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Unter der Annahme daß die MCR des DHEA und A unbeeinflußt bleibt von Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol, müßte es durch die Behandlung zu einer Abnahme der Bluproduktionsrate von DHEA und A kommen entweder durch Supression der Gonadotropine und damit des Ovars oder durch Supression des ACTH und damit der Nebennierenrinde. Möglicherweise wirkt Cyproteronacetat aber auch direkt auf Ovar und Nebennierenrinde. Aufgeschlüsselt nach Diagnosen fällt jedoch auf, daß zwar bei der adrenalen und der idiopathischen Form der DHEA- und der A-Spiegel abfällt, bei der ovariellen Form hingegen ansteigt.

Bezogen auf den Hirsutismusgrad und die Androgenizität war die Reduktion der DHEA - und der A - Konzentration bei allen Schweregraden etwa gleichstark und bestätigte die günstige Beeinflussung des klinischen Bildes. Eine Erklärung hierfür geben die Untersuchungen von Rosenfield (64), der bei Frauen mit Hirsutismus eine Erniedrigung des SHBG auf 40 % fand verglichen mit gesunden Frauen. Östrogene jedoch induzieren eine Steigerung der SHBG - Produktion (20, 77) und stimulieren zusätzlich die metabolische Aktivität der Leber und den extrahepatischen Metabolismus (56). Da DHEA und A an SHBG nicht gebunden werden (40) und die MCR der Hormone nicht von Östrogenen beeinflußt wird, auf der anderen Seite aber DHEA und A wichtige Vorstufen von DHT und T bei Frauen sind (43) und diese wiederum gut an SHBG gebunden werden, kommt es möglicherweise zu einer Erniedrigung des Zellgehaltes an T und DHT in den Endorganen und damit günstigen Effekt auf den Hirsutismus.

Die Art der behandelten Veränderungen läßt es äußerst schwierig erscheinen, eine objektive Dokumentation des Behandlungserfolges zu sichern, zumal nicht ohne weiteres zwischen den Wirkungen von Cyproteronacetat und Äthynilöstradiol differen-

ziert werden kann und auch zwischen dem ovariellen und dem adrenalen Anteil an der Pathogenese des Hirsutismus nicht zuverlässig unterschieden werden kann. Hier werden erst weitere Untersuchungen über den Stoffwechsel der Androgene Aufschluß geben.

VII. Zusammenfassung

Die peripheren Plasmakonzentrationen von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion (A) wurden bei 278 Frauen mit Hirsutismus radioimmunologisch bestimmt. Die durchschnittlichen Konzentrationen betrugen von DHEA 8,16 ± 4,90 ng/ml und von A 1,90 ± 0,94 ng/ml. Sie lagen damit deutlich höher als bei gesunden Frauen.
Die DHEA- und A-Konzentrationen im Plasma wurden dann mit dem Hirsutismusgrad der verschiedenen Körperpartien und dem totalen Androgenizitätsgrad, in den außer dem Hirsutismus die Akne, die Alopezie und die 17-Ketosteroide eingehen, verglichen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl der DHEA- als auch der A-Konzentration bezogen auf den Grad der Gesichts-, Thorax-, Scham- und Beinbehaarung. Lediglich eine Tendenz zu steigenden Hormonspiegeln ging parallel zu der Zunahme der gesamten Hirsutismusstärke. Der Vergleich der totalen Androgenizität ergab für DHEA eine geringe Zunahme, für A jedoch einen Abfall der Spiegel beim Übergang zu höheren Androgenizitätsgraden.
Hinsichtlich der Herkunft erhöhter DHEA- und A-Spiegel fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ovariellem, adrenalem und idiopathischem Hirsutismus. Das Vorliegen einer erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung läßt eine erhöhte DHEA- und A-Konzentration bei hirsuten Frauen erwarten.
Nach Behandlung mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol sank bei 69 Frauen die durchschnittliche Konzentration des DHEA auf 6,15 ± 4,18 ng/ml und die des A auf 1,61 ± 1,18 ng/ml. Bezogen auf Hirsutismuslokalisation, klinische Diagnose und 17-Ketosteroidausscheidung war die Abnahme der DHEA- und der A-Konzentration bei allen Schweregraden etwa gleichstark.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Abraham, G.E.: Solid phase radioimmunoassay of estradiol-17ß. J. Endocrinol. Metab. 29: 866, 1969

2. Abraham, G.E., Swerdloff, R., Tulchinsky, D., Odell, W.D.: Radioimmunoassay of plasma progesterone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 619, 1971

3. Abraham, G.E.: Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 34o, 1974

4. Abraham, G.E.: Radioimmunoassay of steroids in biological materials. Acta endocrinol. (Kbh) Suppl. 183, Vol. 75, 1974

5. Abraham, G.E., Chakmakjian, Z.H.: Plasma Steroids in Hirsutism. J. Obstet. Gynecol., Vol.44, No.2, 1974

6. Abraham, G.E., Chakmakjian, Z.H., Buster, J.E., Marshall, J.R.: Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens in hirsute women. Obstet. Gynec. 46: 169, 1975

7. Abraham, G.E., Maroulis, G.B., Buster, J.E., Chang,R.J., Marshall, J.R.: Effect of Dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. Obstet. Gynec. 47: 395, 1976

8. Abramovich, D.R., Rowe, P.: Foetal plasma testosterone levels. J. Endocr. 56: 621, 1973

9. Andre, C.M., James, V.H.T.: Plasma Androgens in idiopathic hirsutism. Steroids 24, 295, 1974

1o. Apter,D., Vihko,R.: Hormonal changes in puberty. Acta Endocr. Suppl. 199, 122, 1975

11. Baird, D., Horton, R., Longcope, C., Taet, J.F.: Steroid prehormones. Prosp. Biol. Med. 11: 384, 1968

12. Bardin, C.W., Lipsett, M.B.: Testosterone and androstendione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. J. Clin. Invest. 46: 891, 1967

13. Bardin, C.W., Hembree, W.C., Lipsett, M.B.: Supression of testosterone and androstendione production rates with dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. J. Clin. Endocrinol.28:13oo,1968

14. Baron, J.: Diagnostik und Therapie des Hirsutismus. Zentralblatt für Gynäkologie, Band 96, 5: 129, 1974

15. Baulieu, E.E.: The action of hormone metabolites: a new concept in endocrinology. Ann. Clin. Res. 2: 246, 197o

16. Berson, S.A., Yalow, R.S.: Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. J. Clin. Invest. 38: 1996, 1959

17. Bidlingmaier, F., Wagner-Berneck, M., Butenandt, U., Knorr, D.: Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. Pediatr. Res. 7: 9o1, 1973

18. Bierich, J.R.: Adrenogenitales Syndrom. In: Overzier, E.: Die Intersexualität. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

19. Bierich, J.R.: Aus Lehrbuch der Kinderheilkunde. 23. Auflage 1975, Georg Fischer Verlag, Stuttgart Pathologie der endokrinen Organe: Das kongen. AGS

2o. Burke, C.W., Anderson, D.C.: Nature London 24o, 53, 38, 1972

21. Blaquier, J., Forchielli, E., Dorfman, R.I.:
In vitro metabolism of androgens in whole human blood.
Acta endocrinol. 55: 697, 1967

22. Berliner, D.L., Pasqualini, J.R., Gallegos, A.J.:
The formation of water soluble steroids in human skin.
J. Invest. Derm. 5o: 22o, 1968

23. Burger, H.G., Kent, J.R., Kellie, A.E.: Determination of testosterone in human peripheral and adrenal venous plasma. J. Clin. Endocr. 24: 432, 1964

24. Chang, R.J., Abraham, G.E.: Peripheral arterial and venous concentrations of various androgens in patients with and without hirsutism.
Obstet. Gynec. Vol. 46, No. 5: 549, 1975

25. Dörner, G.: Zur Bedeutung prä- oder perinataler Umweltbedingungen für die postnatale Regelung neuroendokriner Systeme. Endokrinologie 61: 1o7, 1973

26. Dorfman, R.I., Shiply, R.A.: Androgens.
New York: John Weily and Sons, 1956

27. Friedrich, E.: Die Wirkung niedrig dosierter Gestagene auf die hypothalamisch-, hypophysär-, ovarielle Achse.
Med. Habilitation aus der Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe der Med. Fakultät der TH Aachen. 19

28. Frölich, M., Lachinsky, N., Moolenaar, A.J.:
The influence of combined cyproterone-acetate ethinyl-estradiol therapy on serum levels of dehydroepiandrosterone, androstendione and testosterone in hirsute women. Acta Endocr. 84: 333, 1977

29. Fukushima, D.K., Bradlow, H.L., Hellman, L.:
Study of hydroxyprogesterone-4-C^{14} in man.
J. Clin. Endocrinol. Met. 21: 765, 1961

30. Frost, D., Gomez, E.C., Weinstein, G.D., Lamas, J., Hsia, S.L.: Metabolism of progesterone-4-C^{14} in vitro in human skin and vaginal mucosa.
Biochemistry 8: 948, 1969

31. Gallegos, A.J., Merino, G., Lopez, E.O.: Paraendocrine behavior of human cervix. Basic actions of sex steroids on target organs.
Karger, Basel: 267, 1971

32. Gandy, H.M., Peterson, R.E.: Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivative technique.
J. Clin. Endocr. Metab. 28: 949, 1968

33. Givens, J.R., Andersen, R.N., Wiser, W.L., Coleman,S.A., Fish, S.A.: A gonadotropine- responsive adrenocortical adenoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 126, 1974

34. Greenblatt, R.B.: The hirsute female.
Springfield, CC Thomas: 9o, 1963

35. Guerrero, R., Brenner, P.F., Cekan, Z., Hagenfelt, K., Diczfalusy, E.: Simultaneous radioimmunoassay of six steroids in plasma and studies on the possible site of its conversion to testosterone.
Acta Endocr. Suppl. 177: 35, 1973

36. Hopper, B.R., Yen, S.S.C.: Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 4o: 458, 1975

37. Hammerstein, J., Cupceancu, B.: Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat.
Dtsch. Med. Wschr. 94: 829, 1969

38. Hammerstein, J., Meckies, J., Leo-Rossberg,I., Moltz, L., Zielske, F.: Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism.
J. Steroid. Biochem. 6: 827, 1975

39. Horton, R., Tait, J.F.: Androstendione production and interconversion rates measured in peripheral blood. J. Clin. Invest. Vol. 45: 301, 1966

40. Horton, R., Tait, J.F.: In vivo conversion of dehydroisoandrosterone to plasma androstendione and testosterone in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 27: 79, 1967

41. Hsia, S.L., Hao, Y.L.: Transformation of cortison to cortisol in human skin. Steroids 1o: 489, 1967

42. Ismail, A.A.A., Davidson, D.W., Sonka, A.R., Barnes, E.W., Irwine, W.J., Kilimnik, H., Vanderbeeken, Y.: The evaluation of the role of androgens in hirsutism and the use of a new anti-androgen, Cyprot. acetate for therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 81, 1974

43. Ito, T., Horton, R.: The source of plasma dihydrotestosterone in man. J. Clin. Invest. 5o: 1621, 1971

44. Jong de, F.H., Baird, D.T., van der Molen, H.J.: Ovarian secretion rates of oestrogens, androgens and progesterone in normal women and in women with persistant ovarian follicles.
Acta Endocr. 77: 575, 1974

45. Kepp, R., Staemmler, H.-J.: Aus Lehrbuch der Gynäkologie, 1o. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, Hirsutismus S. 62, 1971

46. Kim, M.H., Herrmann, W.L.: In vitro metabolism of Dehydroepiandrosterone-Sulfate in foreskin, abdominal skin and vaginal mucosa.
J. Clin. Endocr. 28: 187, 1968

47. Kirschner, M.A., Bardin, C.W.: Androgen production and metabolism in normal and virilized women.
Metabolism 21: 667, 1972

48. Kirschner, M.A., Sinhamatapata, S., Zucker, I.R., Loriaux, L., Nieschlag, E.: The production, origin and role of dehydroepiandrosterone and Δ^5-androstenediol as androgen prehormones in hirsute women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 183, 1973

49. Knudsen, J.F., Mahesh, V.B.: Initiation of precocious sexual maturation in the immature rat treated with DHEA. Endocrinology 97: 458, 1975

50. Lee-Benitez, D., Leon, C., Cervantes, C., Parra, A, Gonzales-Diddi, M., Azner, R., Merino, G., Bermudez, J.A.: Concentration plasmática de androgénos durante el ciclo menstrual ovulatorio. Acta Invest. Med. 5: 567, 1974

51. Lipsett, M.B., Wilson, H., Kirschner, M.A., Korenman, S.G., Fishman, L.M., Bardin, C.W.: Physiologic basis of disorders of androgen metabolism. Annals of Int. Med. Vol. 68: 1327, 1968

52. Mac Donald, P.C., Rombaut, J.M., Siiteri, P.K.: Plasma precursor of estrogen. I. Extent of conversion of plasma Δ^4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 1103, 1967

53. Mac Donald, P.C., Grodin, J.M., Siiteri, P.K.: The utilization of plasma androstenedione for estrone production in women. In: Progress in Endocrinology, Hrsg.: Gual,C.Amsterdam: Excerpta Medica Found. 1969

54. Mangold, K.: Beitrag zur Klinik des Hirsutismus mit Zyklusstörungen. Med. Diss. Tübingen 1979

55. Mahesh, V.B., Greenblatt, R.B., Ayder, C.K.: Urinary steroid excretion patterns in hirsutism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 1283, 1964

56. Mauvais-Jarvis, P., Charansol, G., Bobas-Masson, F.: Simultaneous determination of urinary androstanediol and testosterone as an evaluation of human androgenicity. J. Clin. Endocr. 36: 452, 1973

57. Midgley, Jr., A.R., Niswender, G.D., Rebar, R.W.: Principles for the assessment of the reliability of radioimmunoassay methods (precision, accuracy, sensitivity, specifity).
In: E. Dczfalusy (Hg), Immunoassay of gonadotrophins, 163, 1969, Karolinska symposia on research methods in reproductive endocrinology, Stockholm 1969
Bogtrykkeriet Forum, Copenhagen

58. Minguell, J.J., Sierralta, W.D.: Molecular mechanism of action of the male sex hormones.
J. Endocr. 65: 287, 1975

59. Mizumo, M., Lobotzky, J., Lloyd, C.M., Kobayashi, T., Marusawa, Y.: Plasma androstenedione and testosterone during pregnancy and in the newborn.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 1133, 1968

6o. Oertel, G.W., Treiber, L.: Metabolism and excretion of C-18- and C-19-steroids by human skin.
Europ. J. Biochem. 7: 234, 1969

61. Poortman, J., Prenen, J.A.C., Schwarz, F., Thyssen, J.H.H.: Interaction of Δ^5-androstene-3ß-diol with estradiol and dihydrotestosterone receptors in human myometrial and mammary cancer tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 4o: 373, 1975

62. Rodbard, D., Lewald, J.E.: Computer analysis of radioligand assay and radioimmunoassay data. In:Diczfalusy, E.(Hg), Steroid assay by protein binding. 79,197o
Karolinska Symposia on research methods in reproductive endocrinology, Geneva 197o
Bogtrykkeriet Form, Copenhagen

63. Rosenfeld, R.S., Rosenberg, B.J., Fukushima, D.K.,et al: 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 4o: 85o, 1975

64. Rosenfield, R.L.: Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound plasma androgens in normal and hirsute subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 717, 1971

65. Rosenfield, R.L.: Studies of the relation of plasma androgen levels to androgen action in women.
J. Steroid Biochem. Vol. 6: 695, 1975

66. Schindler, A.E., Ebert, A., Friedrich, E.: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 627, 197o

67. Schindler, A.E., Buck, W., Ott, R., Winkler U., König, P.A., Friedrich, E.: Steroidstoffwechsel und Histochemie der fetalen Gonaden.
Gynäkologie 214, 39. Gynäk. Bericht: 335, 1973

68. Schindler, A.E.: Androgene der Frau, Physiologie und Pathophysiologie. Sexualmedizin 5: 783, 1976

69. Schindler, A.E.: Antiandrogene in der Gynäkologie, Wirkung ung Anwendung. Sexualmedizin 6: 361, 1977

7o. Schindler, A.E., Mangold, K., Friedrich, E., Keller,E. Göser, R.: Therapie of androgenetic symptomatology with cyproterone acetate and ethinyl estradiol.
Archiv Gynäk. 225: 1o3, 1978

71. Sciarra, F., Toscano, V., Concolino, G., Sorcini, G., Marocchi, A., Conti, C.: Simultaneous Estimation of four plasma androgens before and after dynamic tests in women with hirsutism: Correlation with long-term therapy. Hormone research, Ed: J.Girard, Basel, M.Marois, Paris. S. Karger, Basel 7: 16, 1976

72. Slaunwhite, W.R., Burgett, M.J.B., Sandburg, A.A.: Disposition of dehydroepiandrosterone and its sulfate in human subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 663, 1967

73. [illegible], E.E., Mac Donald, P.C.: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology.
In: Greep, R.O., Astwood, E.B. (Hg), Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology II: 615, 1973
Waverly Press, Inc., Baltimore, Maryland 21202

74. Snedecor, G.W.: Queries. Biometrics 8: 85, 1952

75. Tulchinsky, D., Chopra, I.J.: Estrogen-androgen imbalance in patients with hirsutism and amenorrhea.
J. Clin. Endocrinol. 39: 164, 1974

76. Ufer, J.: In: Hormontherapie in der Frauenheilkunde, Grundlagen und Praxis, "17-Ketosteroide im Harn"
S. 79, 4. Aufl., Verl. Walter de Gruyter Berlin 1972

77. Vermeulen, A.: The hormonal activity of postmenopausal ovary.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 247, 1976

78. Weinstein, G.D., Frost, P., Hsia, S.L.: In vitro interconversion of estrone and 17ß-estradiol in human skin and vaginal mucosa.
J. Clin. Derm. 51: 4, 1968

79. Wiechert, R., Neumann, F.: Gestagene Wirksamkeit von 1-Methyl- und 1,2-Methylen-Steroiden.
Arzneimittelforsch. 15: 244, 1965

80. Winter, J.S.D., Faiman, C.: Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents.
Pediatr. Res. 7: 948, 1973

81. Wittermann, E.R., Rehbinder, D.: Laboruntersuchungen bei Störungen der NNR-Funktion.
Bioscientia Schriftenreihe Heft 2: 55, 1974

82. Yanahara, T., Troen, T.: Studies of the human testes. III. Effect of estrogen on testosterone formation in human testes in vitro.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 968, 1972

Dank

Herr Prof. Dr. med. A.E. Schindler schlug mir das Thema dieser Arbeit vor, und ich möchte nicht versäumen, ihm an dieser Stelle für sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit und für die Bereitschaft, jederzeit theoretische und technische Probleme zu besprechen, ganz herzlich zu danken.
Ebenso sei auch Frau E. Jaeger-Whitegiver, M. Bieder für Rat und Hilfestellung bei der praktischen Durchführung aufrichtiger Dank gesagt, wie auch Frau Dr. Grund-Krehl, Herr Wolf und Herr Dr. rer. nat. Mader vom Institut für Medizinische Informatik für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.
Zu ganz besonderem Dank bin ich meinen Kommilitonen R.P. Donalies, H.J. Richter und K. Mangold verpflichtet, deren Art und Verhalten mir letztlich nachhaltigen Anstoß für diese Arbeit bedeutet haben.

Lebenslauf

Ludwig Ulrich Bieser

27.7.1948	geboren in Bartholomä
1955-1968	Schulbildung in Bartholomä, Heubach und Aalen
20.6.1968	Reifeprüfung am Schubart-Gymnasium in Aalen
1968-1974	Studium der Chemie und Biologie
22.8.1974	Staatsexamen in Chemie und Biologie
1970-1976	Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
9.7.1976	Staatsexamen in Humanmedizin
1976-1977	Medizinalassistent am Städt. Krankenhaus Radolfzell/Bodensee
20.10.1977	Approbation
1.10.1977	Assistent am Städt. Krankenhaus Radolfzell und Kreiskrankenhaus Waiblingen